

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría y Farmacología

TESIS DOCTORAL



ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO
EN NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA
JUVENIL: PREVALENCIA Y FACTORES
RELACIONADOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Rocío Galindo Zavala

 <http://orcid.org/0000-0002-0595-2153>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA Y FARMACOLOGÍA

Don FRANCISCO JAVIER PÉREZ FRÍAS, Doctor en Medicina y Cirugía,
CERTIFICA que D^a Rocío Galindo Zavala, ha obtenido y estudiado bajo mi
tutorización el material necesario para la realización de su tesis doctoral titulada:
“Alteraciones del metabolismo óseo en niños con artritis idiopática juvenil:
prevalencia y factores relacionados”

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente
en Málaga, a 15 de Agosto de 2018.

Fdo: Dr. Francisco Javier Pérez Frías



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA Y FARMACOLOGÍA

Don CARLOS SIERRAS SALINA, Doctor en Medicina y Cirugía,
CERTIFICA que D^a Rocío Galindo Zavala, ha obtenido y estudiado bajo mi dirección
el material necesario para la realización de su tesis doctoral titulada: “Alteraciones del
metabolismo óseo en niños con artritis idiopática juvenil: prevalencia y factores
relacionados”

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente
en Málaga, a 15 de Agosto de 2018.

Fdo: Dr. Carlos Sierras Salinas



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA Y FARMACOLOGÍA

Doña ESMERALDA NÚÑEZ CUADROS, Doctora en Medicina y Cirugía,
CERTIFICA que D^a Rocío Galindo Zavala, ha obtenido y estudiado bajo mi dirección
el material necesario para la realización de su tesis doctoral titulada: “Alteraciones del
metabolismo óseo en niños con artritis idiopática juvenil: prevalencia y factores
relacionados”

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente
en Málaga, a 15 de Agosto de 2018.

Fdo: Dra. Esmeralda Núñez Cuadros



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

A mi familia, por el tiempo robado.

*A mis pequeños pacientes,
los verdaderos protagonistas de este trabajo.*



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

RESUMEN	21
INTRODUCCIÓN	27
1. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL	27
1.1 Concepto.....	27
1.2 Clasificación	27
1.3 Epidemiología	28
1.4 Etiopatogenia	30
1.5 Clínica	34
1.6 Tratamiento.....	38
1.7 Valoración de la actividad inflamatoria.....	42
1.8 Complicaciones y pronóstico.....	47
2. OSTEOPOROSIS EN PEDIATRÍA	50
2.1 Componentes, tipos y funciones del tejido óseo	50
2.2 Metabolismo óseo en el niño	51
2.3 Definición de osteoporosis infantil.....	53
2.4 Magnitud del problema.....	55
2.5 Diagnóstico. Interpretación de la densitometría de doble energía en niños...56	
2.6 Marcadores del metabolismo óseo (MMO)	57
2.7 Factores de riesgo y prevención	64
2.8 Tratamiento	69
3. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA	72
3.1 Prevalencia de osteoporosis en los pacientes con AIJ	72
3.2 Factores relacionados con el desarrollo de osteoporosis en AIJ.....	73
JUSTIFICACIÓN.....	87
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	91
1. HIPÓTESIS.....	91
2. OBJETIVOS	91
2.1 Objetivos principales	91
2.2 Objetivos secundarios	91

PACIENTES Y MÉTODOS.....	95
1. DISEÑO.....	95
2. PACIENTES	95
3. LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	96
4. PROTOCOLO DE ESTUDIO	96
5. VARIABLES DE ESTUDIO.....	98
5.1 Variables dependientes.....	98
5.2 Variables independientes	99
6. DEFINICIONES OPERATIVAS	103
7. MÉTODO ESTADÍSTICO	107
7.1 Tamaño muestral.....	107
7.2 Análisis estadístico	107
8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD	109
RESULTADOS	113
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	114
1.1 Características demográficas	114
1.2 Características clínicas.....	114
1.3 Características relacionadas con el tratamiento.....	116
1.4 Características relacionadas con el metabolismo óseo.....	118
2. ANÁLISIS BIVARIANTE	123
2.1 Relación entre la DMO y los MMO con las características demográficas	123
2.2 Relación entre la DMO y los MMO con las características de la enfermedad.....	126
2.3 Relación entre la DMO y los MMO con los tratamientos recibidos.....	130
2.4 Relación de la DMO y los MMO con las medidas antropométricas	135
2.5 Relación entre DMO y MMO con la composición corporal	142
2.6 Relación entre DMO y MMO con otros parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico.....	144
2.7 Relación entre la DMO y los MMO con la actividad física y la dieta.....	150
2.8 Relación entre la DMO y los MMO con las citoquinas proinflamatorias.....	152
3. ESTIMACIÓN DE LAS PREVALENCIAS POBLACIONALES DE BDMOEC Y OTROS FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS.....	153
4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	154

DISCUSIÓN	161
1. PREVALENCIA DE bDMO_{ec} Y OTROS FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS EN NIÑOS CON AIJ.....	162
2. MMO EN NIÑOS CON AIJ.....	168
3. DMO, MMO Y FACTORES RELACIONADOS.....	170
4. DMO, MMO Y CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	171
5. DMO, MMO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	172
6. DMO, MMO Y EL TRATAMIENTO DE LA AIJ.....	173
7. DMO, MMO, MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS Y COMPOSICIÓN CORPORAL.....	176
8. DMO, MMO Y OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO.....	177
9. DMO, MMO, DIETA Y EJERCICIO.....	178
10. DIFICULTADES Y LIMITACIONES.....	180
CONCLUSIONES	185
BIBLIOGRAFÍA:	188
ABREVIATURAS:.....	249
AGRADECIMIENTOS	255
APÉNDICES.....	261



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación de Edmonton	29
Tabla 2	Criterios de exclusión subtipos AIJ.	30
Tabla 3	Diferencias patogénicas entre AIJs y las formas oligo/poliarticulares	31
Tabla 4	FAMEb empleados en AIJ.	40
Tabla 5	Criterios de Enfermedad Clínicamente Inactiva	44
Tabla 6	Criterios de Mínima Actividad Inflamatoria para AIJ oligoarticular y poliarticular	44
Tabla 7	Valores de corte de JADAS en función del estado de la enfermedad	46
Tabla 8	Criterios para el diagnóstico de SAM en pacientes con AIJ	48
Tabla 9	Marcadores del metabolismo óseo.	59
Tabla 10	Factores de riesgo de osteoporosis en la infancia	66
Tabla 11	Recomendaciones de la ingesta de calcio en la edad pediátrica	67
Tabla 12	Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para la suplementación con vitamina D en la infancia	68
Tabla 13	Características demográficas de los de pacientes	114
Tabla 14	Clasificación de los pacientes según la categoría de AIJ (ILAR)	114
Tabla 15	Características clínicas generales de la enfermedad	115
Tabla 16	Parámetros relacionados con la actividad de la enfermedad	116
Tabla 17	Características del tratamiento con FAME	117
Tabla 18	Dosis y duración del tratamiento con corticoides sistémicos	118
Tabla 19	Características antropométricas de la cohorte de pacientes con AIJ	119
Tabla 20	Composición corporal valorada mediante DXA	120
Tabla 21	Parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico	121
Tabla 22	Resultados de la encuesta de dieta mediterránea y actividad física	122

Tabla 23	Perfil de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias en pacientes con AIJ	122
Tabla 24	Diferencias en MMO según sexo	124
Tabla 25	Diferencias de DMO y en niveles de MMO según desarrollo puberal	125
Tabla 26	Relación entre DMO y MMO y la edad	125
Tabla 27	DMO y MMO según subtipo de AIJ	127
Tabla 28	Relación entre de DMO y MMO y tiempo de evolución de la enfermedad y CHAQ	127
Tabla 29	Relación entre DMO y MMO y parámetros de actividad inflamatoria	129
Tabla 30	Diferencias en DMO y niveles de MMO según tratamiento previo con FAMEs	130
Tabla 31	Diferencias en DMO y niveles de MMO según tratamiento previo con FAMEb	130
Tabla 32	Diferencias en DMO y niveles de MMO según tratamiento actual con FAMEs	131
Tabla 33	Diferencias en DMO y niveles de MMO según tratamiento actual con FAMEb	131
Tabla 34	Relación entre DMO y niveles de MMO con tiempo de tratamiento con FAME	132
Tabla 35	Relación entre DMO y MMO con parámetros relacionados con la corticoterapia sistémica	135
Tabla 36	Relación entre la DMO y los niveles de MMO con talla y velocidad de crecimiento.	136
Tabla 37	Relación entre la DMO y los niveles de MMO con peso, IMC y otros índices nutricionales	137
Tabla 38	Diferencias de DMO y MMO según la presencia de talla baja	138
Tabla 39	Relación entre DMO y MMO con parámetros de composición corporal medidos mediante DXA	142
Tabla 40	Relación entre DMO y MMO y con otros parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico	144
Tabla 41	Relación entre la DMO y los MMO según hábitos dietéticos y actividad física	150
Tabla 42	Relación entre DMO y MMO con niveles de adipokinas y citoquinas proinflamatorias	152
Tabla 43	Estimación de la prevalencia poblacional de bDMOec y otros factores de riesgo de osteoporosis	153
Tabla 44	Análisis multivariante	156

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Fisiopatología de la AIJs. Efectos de la IL-1 y IL-6 sobre los órganos diana	33
Figura 2	Algoritmo terapéutico según la categoría de AIJ	42
Figura 3	Impacto del tamaño óseo en la valoración de DMO mediante DXA	57
Figura 4	Regulación del remodelado óseo	60
Figura 5	Efecto de las citoquinas proinflamatorias en el remodelado óseo	74
Figura 6	Flujo de inclusión y exclusión de pacientes	113
Figura 7	Tratamiento con FAME	117
Figura 8	Cambio de la relación del Z-score de DMO con la DE de talla tras ajuste por talla.	123
Figura 9	Diferencias Z-score de DMO ajustado para la talla según sexo	123
Figura 10	Diferencias en Z-score ajustado a talla según desarrollo puberal	124
Figura 11	Correlación entre cociente de niveles plasmáticos P1NP/CTx y la edad.	126
Figura 12	Diferencias en DMO según subtipo de AIJ	126
Figura 13	Diferencias de DMO según grado de actividad de la enfermedad	128
Figura 14	Diferencias en niveles plasmáticos de P1NP según grado de actividad de la enfermedad	128
Figura 15	Diferencias en niveles plasmáticos de CTx según grado de actividad de la enfermedad	128
Figura 16	Diferencias en la relación entre P1NP y CTx según grado de actividad de la enfermedad	129
Figura 17	Diferencias en DMO según el tratamiento con corticoides sistémicos	132
Figura 18	Diferencias en niveles de P1NP según el tratamiento con corticoides sistémicos	133
Figura 19	Diferencias en niveles de CTx según el tratamiento con corticoides sistémicos	133
Figura 20	Diferencias en la relación entre P1NP y CTx según el tratamiento con corticoides sistémicos	134
Figura 21	Diferencias en DMO según presencia de obesidad	138
Figura 22	Diferencias en niveles plasmáticos de P1NP según presencia de obesidad	139

Figura 23	Diferencias en niveles plasmáticos de CTx según presencia de obesidad	139
Figura 24	Diferencias en la relación entre P1NP y CTx según presencia de obesidad	139
Figura 25	Diferencias en DMO según presencia de desnutrición	140
Figura 26	Diferencias en niveles plasmáticos de P1NP según presencia de desnutrición	140
Figura 27	Diferencias en niveles plasmáticos de CTx según presencia de desnutrición	141
Figura 28	Diferencias en la relación entre P1NP y CTx según presencia de desnutrición	141
Figura 29	Correlación entre el Z-score de DMO ajustado para la talla y el IMG	143
Figura 30	Correlación entre el Z-score de DMO ajustado para la talla y el IMM	143
Figura 31	Correlación entre niveles plasmáticos de P1NP y de CTx	145
Figura 32	Correlación entre niveles plasmáticos de P1NP y fosforemia	145
Figura 33	Correlación entre niveles plasmáticos de CTx y fosforemia	146
Figura 34	Correlación entre niveles plasmáticos de P1NP y de fosfatasa alcalina	146
Figura 35	Correlación entre niveles plasmáticos de CTx y de fosfatasa alcalina	147
Figura 36	Correlación entre el cociente de los niveles plasmáticos de P1NP/CTx y los de fosfatasa alcalina	147
Figura 37	Correlación entre niveles plasmáticos de CTx y de PTHi	148
Figura 38	Diferencias de DMO según la presencia de hipovitaminosis D	148
Figura 39	Diferencias en niveles plasmáticos de P1NP según la presencia de hipovitaminosis D	149
Figura 40	Diferencias en niveles plasmáticos de CTx según la presencia de hipovitaminosis D	149
Figura 41	Diferencias en la relación entre P1NP y CTx según la presencia de hipovitaminosis D	149
Figura 42	DMO según presencia de un adecuado aporte de calcio	151
Figura 43	Niveles plasmáticos de P1NP según presencia de un adecuado aporte de calcio	151
Figura 44	Niveles plasmáticos de CTx según presencia de un adecuado aporte de calcio	151
Figura 45	Relación entre P1NP y CTx según presencia de un adecuado aporte de calcio	152

RESUMEN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

RESUMEN

Justificación: La osteoporosis es una enfermedad cada vez más prevalente en pediatría, especialmente debido a la mayor supervivencia de los niños con enfermedades crónicas. La artritis idiopática juvenil (AIJ) puede interferir en la adquisición de masa ósea y por tanto condicionar que estos pacientes alcancen un menor pico de masa ósea al final de la etapa de crecimiento. Sin embargo, no existen trabajos en nuestro medio que hayan valorado la prevalencia de osteoporosis en niños con AIJ y existe controversia sobre los factores que favorecen su aparición en este grupo de pacientes.

Objetivos: Conocer la prevalencia de baja densidad mineral ósea para la edad cronológica (bDMOec) en pacientes pediátricos con AIJ de nuestro medio y describir los factores relacionados con la densidad mineral ósea (DMO) en este grupo de pacientes.

Material y Métodos: Estudio observacional de corte transversal en una cohorte de pacientes con AIJ. Criterios de inclusión: niños ≥ 5 y ≤ 16 años de raza caucásica con diagnóstico de AIJ según criterios ILAR, activos o en remisión, independientemente del tratamiento que reciban. Criterios de exclusión: formas monoarticulares, recibir tratamiento osteotóxico diferente al indicado por su AIJ o padecer cualquier enfermedad crónica diferente a la AIJ. Variables principales: DMO medida mediante Z-score de DMO de columna lumbar ajustado a talla, propéptido N-terminal del colágeno tipo I (P1NP), telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (CTx) y cociente P1NP/CTx; variables secundarias: variables epidemiológicas, medidas antropométricas, variables clínicas y de tratamiento, puntuaciones en encuestas sobre dieta y ejercicio físico, parámetros analíticos del metabolismo óseo y de actividad

inflamatoria. Análisis estadístico: Descriptivo, bivalente (T-student, test de Mann Whitney o ANOVA de un factor). Para estimar la correlación entre variables cuantitativas, se usó el test de correlación de Pearson (variables normales) y la correlación de Spearman para las no normales. Finalmente, tras identificar las posibles variables implicadas en el objetivo del estudio, éstas se incluyeron en un modelo de regresión lineal multivariante con estrategia *stepwise forward*.

Resultados: Se incluyeron 92 pacientes, 65% mujeres. La mediana de tiempo de evolución de la AIJ fue de 6,1 años (RIQ: 3,2 -9,1); el 43,5% eran AIJ oligoarticular persistente. El 27,2% presentaban actividad de la enfermedad, el 50% se encontraban en remisión o inactividad con tratamiento y el resto en la misma situación pero sin tratamiento. El 88% había recibido corticoterapia sistémica en algún momento de la evolución, con una mediana de duración de 117 días (RIQ: 51- 160) y una dosis mediana de 0,3 mg/kg/día de tratamiento (RIQ: 0,2- 1,5).

La estimación de la prevalencia poblacional de bDMOec se situó por debajo del 5%.

En cuanto al resto de factores de riesgo de osteoporosis estudiados, más del 80% de los pacientes habían recibido corticoterapia sistémica en algún momento de la evolución y en torno al 50% eran físicamente inactivos. Además, alrededor de un tercio de los pacientes mantenía niveles de 25-hidroxi-vitamina D3 por debajo de los límites óptimos y entre el 8 y 22% no recibían el aporte de calcio diario mínimo recomendado.

En el análisis multivariante, las variables que mostraron relación directa con la DMO fueron el índice de masa corporal (IMC) y el índice de masa magra (IMM), mientras que el índice de masa grasa (IMG) y el P1NP mostraron relación inversa con la DMO.

En cuanto a los marcadores del metabolismo óseo (MMO), el sedentarismo se relacionó de forma negativa con ambos, y los marcadores inflamatorios tendieron a

inhibir al P1NP, marcador de formación, y aumentar el CTx, indicador de resorción. Además, una mayor dosis media de corticoides favorecía un aumento de los marcadores de resorción frente a los de formación ósea.

Conclusiones: En resumen podríamos afirmar que los niños con AIJ que son tratados de forma precoz e intensiva y son seguidos estrechamente no presentan mayor prevalencia de los factores de riesgo de osteoporosis que los niños sanos. El principal determinante de la DMO en niños con AIJ parece ser la composición corporal, siendo mayor la DMO en aquéllos que tienen mayor cantidad de masa magra y menor adiposidad.

Así, el control precoz de la actividad inflamatoria, evitando en la medida de lo posible el uso de corticoides, así como un estilo de vida activo, favorecerían el desarrollo de la masa magra frente a la grasa y permitirían alcanzar el máximo pico de masa ósea al final de la etapa de crecimiento y prevenir así la osteoporosis a largo plazo.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

INTRODUCCIÓN





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

INTRODUCCIÓN

1. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

1.1 Concepto:

La AIJ es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia y una de las patologías crónicas más habituales en niños, pudiendo ser causa de discapacidad a corto y largo plazo (1).

La AIJ, previamente conocida como Artritis Crónica Juvenil en Europa (2) y Artritis Reumatoide Juvenil en Norteamérica (3), incluye a todas aquellas artritis de causa desconocida y duración igual o superior a 6 semanas que se inician antes de los 16 años de edad (4). Es, por tanto, un diagnóstico clínico y de exclusión, de forma que no existe ninguna prueba de imagen o laboratorio que pueda confirmar el diagnóstico.

Es importante tener en cuenta que el término AIJ engloba las formas más frecuentes de artritis inflamatoria crónica en la infancia, sin que ello implique que se trate de una única enfermedad. De hecho, cada vez hay más evidencias de que la denominación AIJ engloba un conjunto heterogéneo de enfermedades, tanto desde el punto de vista clínico (5) como genético (6).

1.2 Clasificación:

En los años 70, de forma más o menos simultánea, el *American College of Rheumatology* (ACR) (7) y la *European League Against Rheumatism* (EULAR) (2) publicaron diferentes criterios de clasificación de la AIJ. Dichos criterios diferían en algunos aspectos, lo que resultó ser una causa de confusión, dificultando la investigación sobre esta patología. Así, la *Pediatric Task Force of the International League of Associations for Rheumatology* (ILAR) en el año 1993 propuso una nueva

clasificación, revisada con posterioridad en dos ocasiones (Durban, Edmonton) (4), que fue aceptada internacionalmente y que sigue vigente en la actualidad. El principio de dicha clasificación (Tabla 1) es que todas las categorías de AIJ sean mutuamente excluyentes, existiendo distintos criterios de exclusión en cada categoría (Tabla 2) (4). A pesar de todo, también esta clasificación ha sido criticada, entre otros aspectos porque continúa existiendo heterogeneidad entre los grupos (8–11) y es probable que los criterios de clasificación cambien en los próximos años (8).

1.3 Epidemiología

Los artículos publicados sobre la epidemiología de la AIJ en Europa muestran cifras muy dispares, reflejando unas tasas de incidencia que varían desde 1.6 a 23 casos/100000 habitantes menores de 16 años/año y una prevalencia que oscila entre 3.8 y 400 casos/100000 habitantes menores de 16 años (12,13). Estas diferencias tan llamativas se deben a diversos sesgos en las publicaciones: empleo de diferentes definiciones de la enfermedad, variabilidad en los criterios de derivación, desigualdades en el acceso a los sistemas de salud de las poblaciones, diferentes fuentes de consulta en los distintos estudios (estudios poblacionales, clínicos, basados en los profesionales o encuestas de salud), la raza o la duración del periodo estudiado (14,15). No obstante, todas las publicaciones coinciden en señalar una mayor frecuencia de esta patología en niñas (12,13).

En España, los estudios sobre la incidencia y la prevalencia de AIJ son escasos y todos ellos realizados sobre regiones determinadas de nuestro país, señalando una incidencia que oscila entre 3,5 (16) y 6,9 (17) casos/100000 niños menores de 16 años y una prevalencia que va de 39,7 (17) a 51,4 (16) casos/100000 habitantes menores de 16 años/año. El subtipo de AIJ más frecuente es el oligoarticular (16,17).

Tabla 1. Clasificación de Edmonton.

Subtipo AIJ	Definición	Criterios de exclusión
AIJ sistémica	Artritis en una o más articulaciones acompañada o precedida por fiebre de al menos dos semanas de duración, que se documenta a diario durante al menos tres días, acompañada de uno o más de los siguientes: 1. Exantema eritematoso evanescente. 2. Linfadenopatía generalizada. 3. Hepatomegalia y/o esplenomegalia. 4. Serositis.	a, b, c, d
AIJ oligoarticular	Artritis que afecta cuatro articulaciones o menos durante los primeros seis meses de evolución Existen dos subcategorías: 1. AIJ oligoarticular persistente: no afecta a más de cuatro articulaciones durante todo el curso de la enfermedad. 2. AIJ oligoarticular extendida: afecta a más de cuatro articulaciones después de los primeros seis meses de enfermedad.	a, b, c, d, e
AIJ poliarticular FR negativo	Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad. La determinación de factor reumatoide es negativa.	a, b, c, d, e
AIJ poliarticular FR positivo	Artritis que afecta a cinco o más articulaciones durante los seis primeros meses de enfermedad. La determinación de factor reumatoide es positiva en al menos dos ocasiones separadas tres meses entre sí en los primeros seis meses de enfermedad.	a, b, c, e
AIJ psoriásica	Artritis y psoriasis, o artritis y al menos dos de los siguientes: 1. Dactilitis. 2. Punteado ungüeoal u onicolisis. 3. Psoriasis en un familiar de primer grado.	b, c, d, e
Artritis relacionada con entesitis	Artritis y entesitis, o artritis o entesitis con al menos dos de los siguientes: Presencia o antecedentes de dolor sacroiliaco y/o de dolor lumbosacro de características inflamatorias. Presencia del antígeno HLA-B27. Artritis de inicio después del sexto año de vida en un varón. Uveítis anterior aguda (sintomática). Antecedentes de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado.	a, d, e
Artritis indiferenciada	Artritis que o no cumple criterios de ninguna categoría o los cumple en dos o más de las categorías expuestas.	

Tabla 2. Criterios de exclusión subtipos AIJ.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
a)	Psoriasis o historia de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado.
b)	Artritis de inicio después del sexto año de vida en un varón HLA-B27 positivo.
c)	Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en el paciente o en un familiar de primer grado.
d)	Presencia de factor reumatoide IgM en al menos dos determinaciones separadas tres meses entre sí.
e)	AIJ sistémica en el paciente.

1.4 Etiopatogenia

La etiopatogenia de la AIJ no se conoce por completo, pero la diversidad de formas clínicas sugiere mecanismos fisiopatológicos distintos (18). Así, en las formas oligoarticular y poliarticular se ha comprobado la afectación de la inmunidad adquirida (enfermedad autoinmune), mientras que en la AIJs, es la inmunidad innata la que se ve alterada (enfermedad autoinflamatoria) (Tabla 3) (18). Esta alteración inmunológica parece tener un origen multifactorial y se presenta en individuos genéticamente predispuestos. Las diversas formas clínicas presentan diferentes patrones de herencia no mendeliana, y la interacción de múltiples genes proporcionaría el sustrato genético a partir del cual se desarrollaría la enfermedad (19). Entre los posibles factores ambientales implicados, las infecciones se consideran los más determinantes (20,21), basándose su intervención en la hipótesis del mimetismo molecular.

Tabla 3. Diferencias patogénicas entre AIJs y las formas oligo/poliarticulares

	AIJ OLIGO/ POLIARTICULAR	AIJ SISTÉMICA
INMUNIDAD	Adquirida	Innata
CÉLULAS PATOGENICAS	Linfocitos T	Fagocitos (monocitos, macrófagos y neutrófilos)
MECANISMO	Desequilibrio entre células Th1/Th17 y células T reguladoras Falta de tolerancia de las células T a los autoantígenos	Pérdida de control de la vía de secreción alternativa Activación de fagocitos
MEDIADORES	Aumento de citocinas proinflamatorias, interferón γ e IL-17 Disminución de citoquina antiinflamatoria IL-10	Aumento de citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6 e IL-18 Aumento de proteínas proinflamatorias S100

Extraída de: Lin Y-T *et al.* *Autoimmun Rev.* 2011;10(8):482–9 (18).

1.4.1 Predisposición genética

Se estima que los factores genéticos pueden condicionar hasta un 13% del riesgo de padecer AIJ (22).

Se han descrito numerosas asociaciones con los antígenos HLA, entre ellas HLA I-A2, HLA II-DRB1*11 -DRB1*08, -DPB1*02, -DQA1*04, DQA1*05 y DQB1*04 con las categorías de AIJ oligoarticular y poliarticular FR negativo, HLA-DR4/DR14 con poliarticular FR positivo(19) y HLA I-B27, HLA II-DRB1*01, HLA II-DQA1*0101 con la artritis relacionada con entesitis (23).

Además, existen diferentes genes inmunorreguladores independientes de HLA que también han demostrado tener implicación en la patogenia de la AIJ no sistémica como el PTPN22(24), STAT4, TRAF-C5(25), TNF308a, 4q27(26), DNAM-1(25) y VTCN1(26).

A diferencia de las formas anteriores, en la AIJ sistémica (AIJs) no se demostró inicialmente asociación con genes de HLA. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito asociación con HLA-DRB1*04 y HLA-DQB1*04 (19). Además, desde hace aproximadamente una década, se relaciona esta enfermedad con polimorfismos en genes de la IL-6 y del factor inhibidor del macrófago (27).

1.4.2 Citoquinas y mediadores proinflamatorios

AIJ oligoarticular y poliarticular

El desequilibrio entre las células T citotóxicas y las células T reguladoras determina la falta de tolerancia a los autoantígenos. Además, las células T activadas del sistema inmunitario adquirido estimulan el sistema innato, por lo que involucran a neutrófilos, macrófagos y sinoviocitos (28). De esta forma, se amplifica la respuesta con la secreción de más mediadores inflamatorios, IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (18).

AIJ sistémica

Desde el inicio del proceso se produce una activación preferente de fagocitos, células de la inmunidad innata que secretan interleuquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 e IL-18) y proteínas proinflamatorias (S100A8, S100A9 y S100A12) (29). Todas estas moléculas se producen por la vía de secreción alternativa, diferente del mecanismo de transporte intracelular clásico que usa el resto de citoquinas. Se postula, que la pérdida de control de esta vía alternativa es la responsable de la inflamación sistémica (30). Además, se ha comprobado que la IL-1 es la citoquina efectora fundamental en la AIJs, actuando a nivel de la médula ósea (responsable de la neutrofilia), el centro termorregulador (fiebre) y las células endoteliales (exantema). Además, favorece la secreción de IL-6, cuyos niveles se encuentran elevados en estos pacientes, tanto en sangre como en la sinovial, y se han relacionado con manifestaciones como la fiebre,

trombocitosis, anemia, elevación de reactantes de fase aguda, retraso del crecimiento, destrucción articular y osteopenia (31) (Figura 1). Los fármacos que bloquean estas 2 citoquinas, se han convertido en la base del tratamiento de la AIJs (32,33). Los niveles de IL-18, otra citoquina que contribuye a perpetuar el proceso inflamatorio por un mecanismo de retroalimentación, se han postulado como posibles predictores del desarrollo de síndrome de activación macrofágica (SAM) (34), la complicación más grave de esta forma de AIJ.

Figura 1. Fisiopatología de la AIJs. Efectos de la IL-1 y IL-6 sobre los órganos diana.

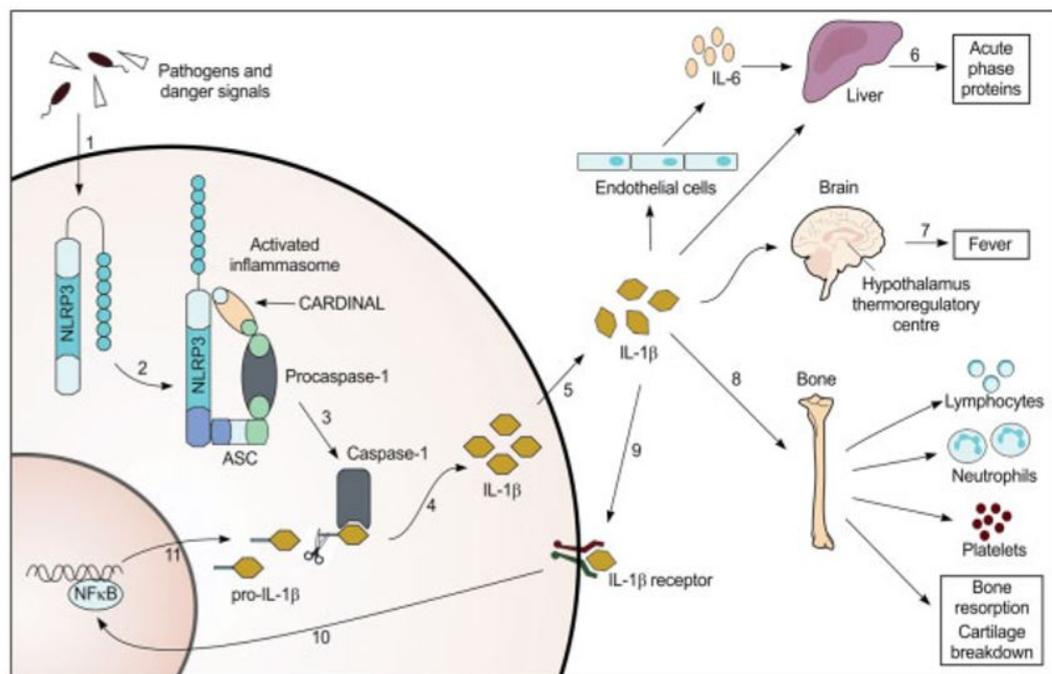


Imagen extraída de: Lachmann H.J *et al.*, *Arthritis Rheum.* 2011, 63: 314–24(31).

1.5 Clínica

La AIJ, como muchas otras enfermedades reumáticas es una enfermedad crónica que cursa en brotes. Durante dichos brotes los pacientes presentan manifestaciones articulares y/o extraarticulares.

1.5.1 AIJ no sistémica

Manifestaciones articulares:

El ACR define artritis activa en AIJ como aquella tumefacción articular no debida a sobrecrecimiento óseo o, si no existe tumefacción, limitación de la movilidad acompañada por dolor y/o molestias a la movilización. La presencia aislada de dolor, molestias a la movilización o limitación de la movilidad no indica actividad, siempre y cuando sea atribuible al daño articular producido por la artritis que se considera en la actualidad inactiva, o a etiologías no reumatológicas como traumatismos (35).

El dolor articular del paciente con AIJ suele ser leve o moderado(36). Aunque no es infrecuente que el niño no tenga dolor en reposo (37), lo habitual es que éste se desencadene a la movilización, activa o pasiva, de la articulación inflamada, especialmente cuando se alcanzan los últimos grados del movimiento (1).

La tumefacción articular, en el caso de la AIJ, se puede deber a la existencia de derrame intraarticular, a la hipertrofia de la membrana sinovial o a ambas. El derrame articular puede evidenciarse a través de la exploración física: a veces se pueden observar pequeñas evaginaciones de la sinovial (especialmente en las articulaciones interfalángicas, muñecas o tobillos), o quistes sinoviales; en la rodilla, el signo de la tecla indica también la existencia de derrame articular. La presencia de crepitación a la movilización sugiere la existencia de hipertrofia de la sinovial (1).

En ocasiones podemos encontrar que la articulación está caliente, pero nunca suele estar eritematosa si el origen de la artritis es la AIJ (1).

Es frecuente que las articulaciones inflamadas pierdan grados de movimiento, especialmente en la extensión, aunque depende de la articulación afectada (1).

También es frecuente encontrar rigidez articular, sobre todo matutina. La duración de la misma es indicadora del grado de inflamación articular; si la rigidez desaparece en menos de 5 minutos, la inflamación es mínima, mientras que si dura más de 30 minutos indica un grado considerable de inflamación articular (1).

En la AIJ cualquier articulación puede verse afectada, aunque las más frecuentes son las grandes articulaciones. Las pequeñas articulaciones de pies y manos se inflaman, especialmente en la forma poliarticular y con un patrón simétrico. En el caso de la artritis relacionada con entesitis y en la AIJ oligoarticular la artritis predomina en miembros inferiores, mientras que la AIJ psoriásica se caracteriza por una afectación asimétrica de grandes y pequeñas articulaciones, con relativa frecuencia con afectación de las articulaciones interfalángicas distales (1).

Por otra parte, es común que, junto con la artritis, encontremos tenosinovitis durante los brotes de actividad inflamatoria en esta patología (1).

Manifestaciones extraarticulares:

- Uveítis:

La uveítis es la manifestación extraarticular más frecuente y que supone más morbilidad en la AIJ. Aparece en un 10-20% de los pacientes (38,39), siendo los que presentan la forma oligoarticular con ANA positivo los pacientes con mayor probabilidad de desarrollarla (40).

Es una uveítis crónica anterior, a menudo con afectación bilateral que cursa en brotes (41). A pesar de su escasa expresividad clínica (los pacientes suelen estar

asintomáticos al debut), se trata de una patología muy agresiva que aún es causa de ceguera en los países desarrollados (42). Por esta razón se recomienda que la primera visita al oftalmólogo para el despistaje de uveítis se realice durante el primer mes tras el diagnóstico de AIJ, y las visitas de seguimiento, en función del grado de riesgo de uveítis (40,43).

- *Nódulos reumatoides:*

Los nódulos reumatoides subcutáneos aparecen en el 5-10% de niños con algún tipo de artritis crónica, especialmente en aquellos con poliartritis (1).

En el caso de los pacientes con AIJ poliarticular factor reumatoide positivo, alrededor del 30% presentan nódulos reumatoides en las superficies de extensión, siendo este hallazgo excepcional en el resto de formas (44).

1.5.2 AIJs

Síntomas sistémicos:

La AIJs se caracteriza por la presencia de síntomas sistémicos y musculoesqueléticos.

- *Fiebre:*

La fiebre presenta un patrón típico, con uno o dos picos diarios de 39°C o más, con predominio por la tarde o la noche, con un descenso hasta la normalidad en los periodos entre crisis. Durante los picos febriles, es característico el aumento de las artralgias e irritabilidad. La fiebre debe estar presente durante al menos dos semanas para cumplir los criterios diagnósticos, pero generalmente, en ausencia de tratamiento, se prolonga durante meses y reaparece en los brotes (45).

- *Exantema:*

La fiebre habitualmente se acompaña de un exantema macular eritematoso, asalmonado, migratorio y evanescente que puede aparecer en cualquier área, aunque

lo habitual es que predomine en tronco y raíz de extremidades. En ocasiones puede ser pruriginoso o tener fenómeno de Koebner asociado (45).

- Síntomas musculoesqueléticos:

Al inicio de las manifestaciones sistémicas la afectación articular puede ser mínima, aumentando su intensidad a lo largo de semanas o meses. La artritis habitualmente presenta un patrón poliarticular y simétrico, aunque el número de articulaciones afectadas puede ser variable tanto al inicio o como durante el curso de la enfermedad.

La tenosinovitis es frecuente en los pacientes con afectación poliarticular, así como las mialgias que también son comunes durante los brotes (45)

- Otras manifestaciones extraarticulares:

La presencia de adenopatías y hepatoesplenomegalia es frecuente en la AIJs. Las adenopatías son típicamente no dolorosas, simétricas, firmes y móviles. La hepatoesplenomagalia suele ser más prominente durante los primeros años de enfermedad (45).

La prevalencia de la afectación pericárdica en la AIJs es del 3-9%. Suele ocurrir en el niño mayor y puede tener lugar en cualquier momento de la enfermedad, generalmente coincidiendo con la exacerbación de la clínica sistémica. Los episodios tienen una duración de una a ocho semanas y la mayoría de ellos consisten en derrames pericárdicos asintomáticos, siendo raros el taponamiento cardiaco y la pericarditis crónica constrictiva (45).

A veces puede aparecer pleuritis asociada a la pericarditis, observándose en alguna ocasión grandes derrames pleurales. La hipertensión pulmonar, la enfermedad pulmonar intersticial y la proteinosis alveolar son complicaciones poco frecuentes, pero habitualmente fatales (46).

1.6 Tratamiento.

Los objetivos fundamentales del tratamiento son: controlar la actividad lo más precozmente posible, preservar la integridad física y psíquica del paciente, y prevenir las consecuencias a largo plazo, en definitiva, conseguir la “normalización” del niño y su familia.

1.6.1 Opciones terapéuticas

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Forman parte del tratamiento sintomático inicial de la AIJ, especialmente durante el proceso diagnóstico y en las reagudizaciones de la enfermedad. Constituyen un tratamiento sintomático, pero no modifican el curso natural de la enfermedad (44).
- Corticoides sistémicos: Pueden administrarse por vía oral (prednisona/prednisolona) o intravenosa en forma de pulsos (metilprednisolona). La dosis dependerá del subtipo de AIJ y la gravedad de las manifestaciones, oscilando entre 0,2-0,5 mg/kg/día en las formas oligo/poliarticulares (44) y 30 mg/kg/día en pulsos que se empleará en la AIJs, especialmente cuando existen complicaciones como el SAM (47). Aunque son seguros cuando se utilizan durante periodos cortos, sus efectos secundarios en tratamientos prolongados son múltiples, dando lugar a talla baja, hipertensión arterial, obesidad y osteoporosis entre otros.
- Infiltraciones intraarticulares: Es la alternativa a los corticoides sistémicos en las formas oligo/poliarticulares, pero con menos efectos secundarios. Para evitar daño sobre el cartílago de crecimiento ésta técnica no deberá repetirse más de 3 veces/año (44).
- Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME):

- Sintéticos (FAMEs): El FAME por excelencia es el Metotrexato (MTX), un antagonista del ácido fólico, ampliamente utilizado en protocolos de quimioterapia, que desde finales de los 80 se utiliza en el tratamiento de la AIJ, con una dosis baja administrada semanalmente (48), y cuya eficacia ha sido ampliamente demostrada (49–51). Su toxicidad es la principal razón para la discontinuación del tratamiento en niños con AIJ, siendo los efectos adversos más frecuentes la hepatotoxicidad y una mala tolerancia gastrointestinal. Sin embargo, los efectos pulmonares y hematológicos son anecdóticos a las dosis utilizadas para el tratamiento de esta patología (52). A dosis altas ejerce un efecto antiproliferativo, y a dosis bajas un efecto predominante antiinflamatorio. Actualmente se considera un fármaco de primera elección para esta patología (53), cuya dosis estándar es de 10-15 mg/m²/semana, no aportando beneficios su incremento (54). Hay que tener en cuenta, que los pacientes con AIJ oligoarticular extendida y poliarticular responden favorablemente, pero no tanto aquellos con AIJs (55). Los indicadores de peor respuesta son: discapacidad funcional, inflamación sistémica, el dolor, la ausencia de ANA y la artritis activa del carpo (56). Se encuentran disponibles otros FAMEs como leflunomida (inhibidor de la síntesis de la pirimidina) o sulfasalazina, pero su experiencia en niños es mucho más limitada (44).
- Biológicos (FAMEb): Han constituido una revolución en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias en general, y concretamente en la AIJ, ya que modifican su patogenia. Los FAMEb más empleados actualmente en AIJ, así como sus indicaciones y efectos secundarios, se recogen en la tabla 4.

Tabla 4. FAMEb empleados en AIJ.

FÁRMACO		DOSIS Y VÍA ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS
Anti-TNF α	Etanercept	0,8 mg/kg/sem Subcutáneo	AIJp y AIJo extendida en > 2 años Artritis psoriásica y ARE en > 12 años	Reactivación TB, susceptibilidad a infecciones
	Adalimumab	AIJp y ARE: < 30 kg: 20 mg/2 sem > 30 kg: 40 mg/2 sem Uveítis* ¹ : < 30 kg: 20 mg en sem 0,1 y después alternas >30 kg: 40 mg en sem 0,1 y después alternas Subcutáneo	AIJp en > 2 años y ARE en > 6 años Uveítis asociada a AIJ > 2 años	
	Golimumab	< 40 kg: 30 mg/m ² /mes > 40 kg: 50 mg/mes	AIJp en > 2 años	
Anti-IL-1	Anakinra	1-5 mg/kg/ día Subcutáneo	AIJs en > 8 meses y peso corporal > 10 kg	Reacción local en lugar de inyección, cuadro pseudo-gripal, neutropenia, susceptibilidad infecciones
	Canakinumab	4 mg/kg/ 4 sem Subcutáneo	AIJs en > 2 años	Neutropenia, hipersensibilidad, toxicidad hepática transitoria.
Anti-IL-6	Tocilizumab	AIJs: < 30 kg: 12 mg/kg/2sem > 30 kg: 8 mg/kg/2sem AIJp: < 30 kg: 10 mg/kg/4sem > 30 kg: 8 mg/kg/4sem Intravenoso	AIJs y AIJp en > 2 años	Neutropenia, aumento de transaminasas e infecciones
Abatacept (Modula coestimulación linfocitos T- CTLA4 Ig)		Intravenoso: 10 mg/kg/dosis 0,2, 4 sem y cada 4 sem	AIJp en > 6 años	Infecciones
* ¹ Se puede administrar dosis de carga de 40 mg en < 30 kg y de 80 mg en > 30 kg en semana 0				
AIJp: Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular; AIJo: Artritis Idiopática Juvenil Oligoarticular, AIJs: Artritis Idiopática Juvenil Sistémica; Sem: semana; TB: tuberculosis; ARE: artritis relacionada con entesitis.				

Los avances en los tratamientos de esta entidad son continuos, por lo que probablemente dispondremos de nuevas alternativas terapéuticas en los próximos años (57). En la actualidad existen en marcha estudios tanto con nuevas moléculas como certolizumab pegol (antiTNF α) (57), ustekinumab (antiIL12/23) (58) o

tofacitinib (inhibidor de las JAK 1 y 3) (59), como con diferentes vías de administración de moléculas que ya tienen indicación en AIJ, como es el caso del tocilizumab (60) o el abatacept subcutáneos (61).

- **Rehabilitación:** la rehabilitación juega un papel muy importante en la recuperación de la movilidad articular, de la masa muscular y la fuerza, no obstante, gracias a los avances farmacológicos y la precocidad en el inicio del tratamiento, cada vez es menos utilizada.

1.6.2 Estrategias terapéuticas

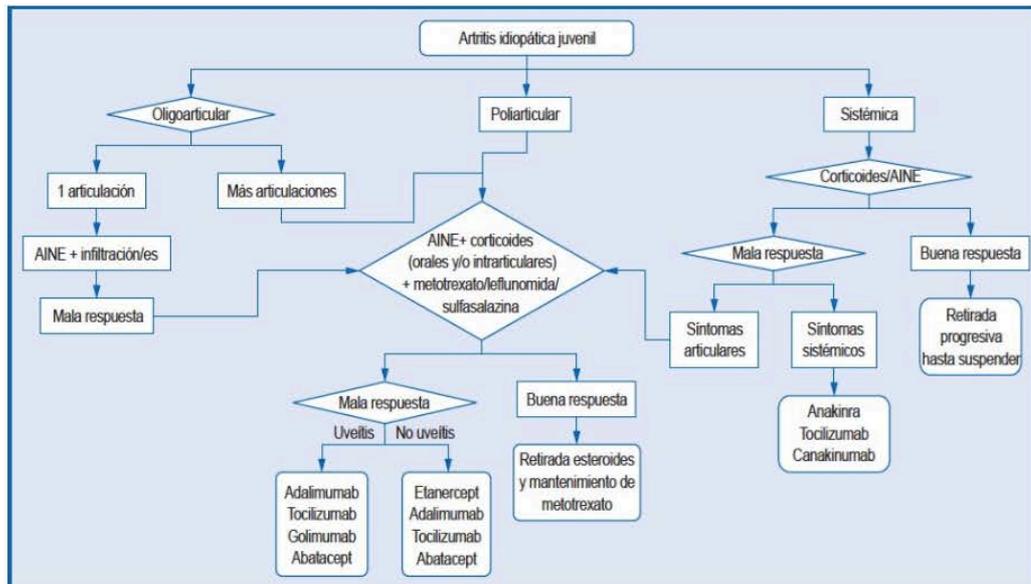
En 2011 se publicaron unas recomendaciones para el tratamiento de la AIJ promovidas por el ACR y basadas tanto en la revisión de la literatura como en un consenso entre expertos (62). Inicialmente establecieron 5 grupos de tratamiento, que no correspondían con la clasificación ILAR pero sí con escenarios habituales en la práctica clínica. Sin embargo, en 2013, se llevó a cabo una actualización, en la que se presentan 2 algoritmos de tratamiento diferentes en función de la presencia o no de sintomatología sistémica (63). En cada uno de ellos, las alternativas terapéuticas dependerán de la valoración global del médico y del número de articulaciones afectadas (mayor o menor a 4).

Por otro lado, la *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance* (CARRA), publicó en 2012 un consenso para el tratamiento de la AIJs en el que se muestran 4 planes estandarizados de tratamiento, partiendo del uso de corticoides sistémicos, corticoides + MTX, anti IL-1 y anti-IL-6, respectivamente (64). Con estas guías, pretendían facilitar el desarrollo de estudios observacionales que comparasen la efectividad de las diferentes opciones de tratamiento. Este mismo grupo, en 2014, elaboraron unas guías sobre tratamiento de la AIJ poliarticular, en las que se plasman

3 algoritmos terapéuticos, diferentes entre sí, en función de la precocidad en el empleo de FAMEb(65).

Tras la revisión de la bibliografía comentada, y adaptando sus recomendaciones a la aplicabilidad clínica, en la figura 2 se muestra una propuesta de algoritmo terapéutico para AIJ.

Figura 2. Algoritmo terapéutico según la categoría de AIJ



Modificado de: Díaz- Cordovés Rego G, Avilés Tirado MA, Núñez E. Artritis idiopática juvenil. En: Urda AL, Núñez E, Jurado A. Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. Guía de actuación. 2ª Edición. Ed Panamericana 2017. pág 1092-1103.

1.7 Valoración de la actividad inflamatoria

Los progresos en el abordaje de la AIJ han permitido aumentar la posibilidad de alcanzar la inactividad de la enfermedad, o al menos mantener niveles muy bajos de actividad inflamatoria, objetivo del tratamiento en la actualidad. Esto ha obligado al desarrollo de herramientas que nos permitan medir con objetividad y capacidad

discriminatoria la actividad inflamatoria, así como al desarrollo de criterios que nos permitan identificar dichos estados.

En el año 2004 se publicaron los criterios preliminares que definirían la inactividad y los estados de remisión clínica con y sin tratamiento, a través de un esfuerzo colaborativo internacional (66). Según estos criterios, actualmente conocidos como criterios de Wallace, un paciente se encuentra en estado de “*enfermedad clínicamente inactiva*” cuando cumple todos los siguientes criterios:

- No evidencia de artritis activa en ninguna articulación.
- No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ.
- No evidencia de uveítis activa.
- Valores de velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) normales o, si están elevadas, que no sea atribuible a AIJ.
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala que se utilice.

Igualmente se definía la “*remisión con tratamiento*” como la inactividad clínica mantenida durante 6 meses estando el paciente con tratamiento indicado para la AIJ, y “*remisión clínica sin tratamiento*” cuando el paciente se mantenía inactivo durante 12 meses en ausencia del mismo.

En el año 2011 se revisaron estos criterios, dando una definición exacta de la uveítis clínicamente inactiva de acuerdo al Grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de uveítis (menos de una célula en un campo de 1 x 1 mm en la exploración con lámpara de hendidura), y añadiendo el criterio de rigidez matutina inferior o igual a 15 minutos como criterio de inactividad (67) (Tabla 5).

Tabla 5. Criterios de Enfermedad Clínicamente Inactiva

Criterios de Enfermedad Clínicamente Inactiva
<ul style="list-style-type: none"> • No evidencia de artritis activa en ninguna articulación. • No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ. • No evidencia de uveítis activa definida de acuerdo al Grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de uveítis. (Menos de una célula en un campo de 1 x 1 mm en la exploración con lámpara de hendidura). • VSG o PCR normales o, si están elevadas, que no sea atribuible a AIJ. • Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala que se utilice. • Rigidez matutina ≤ 15 minutos.
Todos los criterios deben cumplirse.

Extraído de: Wallace *et al.* Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(7):929–36 (67).

En ocasiones, en especial en las formas poliarticulares y sistémicas, la inactividad clínica es un objetivo difícil de alcanzar con las herramientas terapéuticas de las que disponemos en la actualidad (68), por ello se hizo necesario describir el estado de “mínima actividad inflamatoria” como punto intermedio entre la remisión clínica y un alto grado de actividad inflamatoria, más cercano a la primera (69). Este estado de mínima actividad inflamatoria se describe en la tabla 6 (69).

Tabla 6. Criterios de Mínima Actividad Inflamatoria para AIJ oligoarticular y poliarticular

	AIJ oligoarticular	AIJ poliarticular
Valoración global de la actividad de la enfermedad por el médico (cm)* ¹	< 0 = 2,5	3,4
Valoración global del estado general de los padres (cm) * ¹	-	< 0 = 2,1
Número de articulaciones activas	0	< 0 = 1
Cada subtipo de AIJ debe cumplir simultáneamente los 3 criterios para ser clasificada como estado de mínima actividad inflamatoria. Además de los criterios descritos arriba, los pacientes con AIJs deben no tener fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia ni linfadenopatías atribuibles a la actividad de la enfermedad.		
* ¹ Medidos en Escala Visual Analógica de 10 cm, donde 0 = Lo mejor y 10 = Lo peor.		

Extraído de: Magni-Manzoni S *et al.* Arthritis Rheum. 2008; 59(8):1120–7 (69).

Además de lo anterior, es necesario valorar de forma periódica el nivel de actividad inflamatoria para valorar la evolución de la enfermedad y la eficacia de las diferentes intervenciones terapéuticas (70). Debido a que no existe un único indicador que nos permita medir la actividad inflamatoria en los diferentes subtipos de AIJ, se ha propuesto el uso de indicadores compuestos, unión de diferentes medidas individuales que generan un “valor resumen” que integra los diferentes aspectos de la enfermedad y forma parte de una escala continua. Estos indicadores son útiles para valorar la actividad de la enfermedad, para establecer comparaciones o para valorar la eficacia de los tratamientos.

A pesar de que los indicadores compuestos han sido utilizados en adultos desde hace mucho tiempo (71,72), hasta el año 2009 no se desarrolla el primero para la valoración de la actividad inflamatoria en AIJ (73), es denominado “Juvenile Idiopathic Arthritis Disease Activity Score” (JADAS) y agrupa a su vez cuatro variables: la valoración global del médico de la actividad de la enfermedad (en escala visual analógica de 0 a 10 cm), la valoración del niño (o de los padres según la edad de éste) sobre el bienestar general del paciente (en escala visual analógica de 0 a 10 cm), el número de articulaciones activas y la VSG (normalizada en escala de 1 a 10) (73).

Hasta la fecha se han desarrollado tres versiones del JADAS que se diferencian en el número de articulaciones que valoran: JADAS10, JADAS 27 y JADAS71.

El JADAS10 valora el número total de articulaciones activas, independientemente de cuáles sean hasta un máximo de 10. El JADAS 27 valora columna cervical, codos, muñecas, articulaciones metacarpofalángicas (de primera a la tercera), articulaciones interfalángicas proximales, caderas, rodillas y tobillos, mientras que el JADAS71 fue validado incluyendo todas las articulaciones salvo columna lumbar y sacroilíacas

(74). La suma aritmética de la puntuación de las diferentes variables dará un valor de 0-101, 0-57 ó 0-40 para JADAS71, 27 y 10 respectivamente.

Existe también una versión que utiliza PCR en lugar de VSG y ha obtenido la misma sensibilidad (75). El grupo de Consolaro A. *et al.* (76) publicó unos puntos de corte para catalogar la enfermedad como en remisión clínica, mínima actividad o síntomas aceptables para padres y pacientes estableciendo diferencias según el subtipo de AIJ (Tabla 7).

Tabla 7. Valores de corte de JADAS en función del estado de la enfermedad

Estado de la enfermedad	Todas las AIJ	Oligoartritis	Poliartritis
Inactiva	1	1	1
Remisión clasificada por el médico	2	2	2
Remisión clasificada por los padres	2,3	2,3	2,3
Remisión clasificada por el niño	2,2	2,2	2,2
Mínima actividad inflamatoria	-	2	3,8
Síntomas aceptables por los padres	4,7	3,2/3,5* ¹	5,2/5,4* ¹
Síntomas aceptables por el niño	4	3	4,3/4,5* ¹
* ¹ Punto de corte para JADAS 27/ Punto de corte para JADAS10 y JADAS71			

Extraído de: Consolaro A *et al.* Arthritis Rheum. 2012;64(7):2366–74 (76)

Existe además la necesidad de definir en AIJ qué entendemos por mejoría. El ACR pediátrico valora la respuesta al tratamiento mediante el conjunto de las 6 variables:

- Número de articulaciones con artritis activa
- Número de articulaciones con limitación de la movilidad y dolor
- Evaluación global de la enfermedad valorada por el médico (0-10cm)
- Evaluación global de la enfermedad valorada por el paciente/familia (0-10cm)
- Capacidad funcional valorada mediante el cuestionario Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)
- VSG

Se aplica fundamentalmente en ensayos clínicos, y presenta una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85%. Se habla de ACR pediátrico 30/50/70/90, cuando se produce una mejoría respecto al valor basal >30%, 50%, 70% ó 90% en ≥ 3 de las 6 variables.

Recientemente, tanto Horneff *et al.*(77) como Bulatovic *et al.* (78), han definido los criterios de mejoría utilizando JADAS10 y JADAS27 respectivamente, cuantificando el descenso en la cifra del score según el nivel de actividad del que parta el paciente: baja (5-15), moderada (15-25) y elevada (25-40). Una vez validados estos puntos de corte en una cohorte independiente de pacientes con AIJ, estos criterios podrían usarse junto con los ACR, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica para la toma de decisiones.

1.8 Complicaciones y pronóstico

Las complicaciones más frecuentes de la AIJ son:

- Síndrome de activación macrofágica (SAM): es la complicación más devastadora de la AIJs. Desde el punto de vista fisiopatológico, se caracteriza por una actividad prominente de linfocitos T y macrófagos, lo que conduce a una respuesta inflamatoria incontrolada. Clínicamente se caracteriza por la rápida aparición de fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, disfunción hepática, encefalopatía, púrpura, equimosis y sangrado de mucosas, y analíticamente por citopenias y aumento de transaminasas, ferritina y triglicéridos. En el año 2016 se validaron nuevos criterios para el diagnóstico del SAM en el contexto de AIJs (79) (Tabla 8).

Tabla 8. Criterios para el diagnóstico de SAM en pacientes con AIJ

Un paciente febril con diagnóstico de sospecha o establecido de AIJs presenta un SAM si cumple los siguientes criterios:
Ferritina > 684 ng/ml + Dos de los siguientes: Plaquetas < o= 181000/ml AST >48 U/L Triglicéridos >156 mg/dl Fibrinógeno < o =360 mg/dl

Extraído de Ravelli A *et al.* Arthritis Rheumatol. 2016; 68(3): 566– 76 (79)

- Amiloidosis: aunque actualmente su prevalencia es inferior a 0,5% (80), constituye una de las complicaciones más graves a largo plazo, especialmente de la AIJs. Puede llevar a insuficiencia renal por depósito de amiloide A en el parénquima renal. Es consecuencia de la actividad inflamatoria mantenida, y el tratamiento es el control de la enfermedad de base (45).

- Retraso del crecimiento: La talla de los adultos con AIJ es inferior a la de la población general, afectando por igual a ambos sexos, sin embargo, no se han detectado alteraciones en el peso (81). Se han observado 3 factores determinantes de esta disminución de la talla: déficit nutricional, actividad de la enfermedad y tratamiento con corticoides sistémicos. Los pacientes con AIJs (hasta 50% de ellos) y poliarticular (11%) serán los más afectados (82).

- Uveítis: ver apartado 1.4.1.2. Las complicaciones más frecuentes secundarias a este tipo de uveítis son: cataratas, queratopatía en banda y glaucoma (42).

- Osteoporosis: tema fundamental de esta tesis doctoral que se detalla ampliamente en los apartados 2 y 3.

En cuanto a la evolución de la enfermedad, en términos generales, se sabe que entre el 48 y el 77% de los pacientes alcanzan la remisión (83,84), sin embargo, el porcentaje

INTRODUCCIÓN

de recaída tras la retirada del tratamiento es elevada, especialmente en aquéllos pacientes que precisaron tratamientos biológicos (85,86). Además, existen diferencias entre las distintas categorías de AIJ. Así, en las series publicadas, la remisión de la AIJs se sitúa entre el 33 y el 83% (87,88), la de la AIJ oligoarticular persistente entre un 43 y 80% (87,88) y un 12-50% de la AIJ oligoarticular extendida (88,89). En el caso de AIJ poliarticulares, mientras que sólo el 23 y 52% remiten si son FR negativo (88,90), del 0 al 17% lo hacen si son FR positivas (88,89).

A pesar de que el 60% de los pacientes con AIJ llegarán a la vida adulta sin actividad clínica, la mayoría de éstos presentarán diferentes secuelas. Ello comporta dolor, alteraciones psicológicas y limitaciones en la vida diaria, de ahí la necesidad de un adecuado y precoz control de la enfermedad en la infancia para evitar daños en el futuro.

2. OSTEOPOROSIS EN PEDIATRÍA

La osteoporosis, que se consideraba una enfermedad exclusiva del adulto hace unos años, se está convirtiendo en una enfermedad cada vez más prevalente en el niño debido al aumento de la esperanza de vida de los enfermos crónicos y al uso de medicaciones osteotóxicas, entre otros factores (91).

Para poder entender las causas que llevan al desarrollo de osteoporosis es fundamental entender la fisiopatología del tejido óseo.

2.1 Componentes, tipos y funciones del tejido óseo:

Los huesos están formados por dos tipos de tejido óseo:

- Hueso cortical o tejido óseo compacto, que se encuentra en la superficie de los huesos largos del esqueleto apendicular.
- Hueso trabecular o tejido óseo esponjoso, principal componente de los cuerpos vertebrales y de los huesos planos del cráneo y la pelvis (92).

El hueso trabecular es el más activo a nivel metabólico (92).

El hueso está formado por materia inorgánica en un 70%, y en un 30% por componentes orgánicos. La parte inorgánica es fundamentalmente hidroxiapatita, formada por calcio y fósforo; también contiene magnesio pero en menor proporción.

La parte orgánica es la matriz, constituida de forma casi exclusiva por colágeno de tipo I, y por algunas otras proteínas no colágenas. Las células del tejido óseo son sólo un 2% del mismo. Existen tres tipos celulares en el tejido óseo:

- Osteoclastos: Derivados de las células mononucleares, que reabsorben hueso.
- Osteoblastos: Forman la matriz ósea.

- Osteocitos: Se diferencian de los osteoblastos y mantienen la integridad del hueso (92). Se encuentran englobados en la matriz ósea y juegan un papel fundamental en el remodelado óseo. Conforman una red de canalículos que detecta las microfracturas y pone en marcha el proceso de remodelado, que destruye el hueso dañado y lo sustituye por nuevo tejido óseo. El hueso tiene dos funciones fundamentales: servir de sujeción a los tejidos para permitir el movimiento del organismo y proporcionar un reservorio de iones fundamentales para el metabolismo(92).

2.2 Metabolismo óseo en el niño

La formación del esqueleto empieza durante el crecimiento intrauterino (93), pero la mineralización ósea tiene lugar durante la infancia y la adolescencia a través de dos procesos dinámicos: modelado y remodelado. El modelado óseo consiste de la aposición de hueso cortical en la superficie perióstica. Este proceso es exclusivo de la fase de crecimiento del esqueleto (hasta la tercera década de la vida) (94), y a través de él el hueso crece en longitud y grosor. Ocurre principalmente en las fisis, a nivel del cartílago de crecimiento y está influenciado por múltiples factores hormonales, mecánicos, nutricionales, inflamatorios, etc (95).

El remodelado, por el contrario, se produce a todas las edades y consiste en dos procesos opuestos: resorción y formación. El proceso se inicia con la atracción de los precursores del osteoclasto al área de la superficie ósea que va a ser remodelada, allí se diferencian a osteoclastos (96), que destruyen una pequeña zona de hueso con tres objetivos: mantener una masa ósea normal, reparar microfisuras del esqueleto y mantener la homeostasis del calcio (95). Se sigue de la formación ósea durante la cual los precursores de los osteoblastos migran a la zona destruida, se diferencian en

osteoblastos y rellenan la zona con osteoide, que después se mineraliza con calcio, fosfato y carbonato en forma de cristales de hidroxiapatita para formar hueso nuevo (95). Tras esto, la superficie ósea vuelve al estado de quiescencia, los osteoblastos se convierten en osteocitos y quedan embebidos en la matriz ósea o mueren por apoptosis (96) y los osteocitos segregan factores, como la esclerostina, que inhibe la actividad osteoclástica y promueve su apoptosis, o el factor de crecimiento fibroblástico 23, que inhibe la diferenciación del osteoblasto y la mineralización de la matriz ósea, conduciendo así al final del ciclo de remodelado (97). Este proceso está influenciado por las fuerzas mecánicas, hormonas locales y sistémicas, factores de crecimiento y diversas citoquinas (96).

A nivel molecular, existen tres proteínas de la familia del TNF- α que regulan los procesos de formación y resorción ósea: estas proteínas son el receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK), el RANK-ligando (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG). RANK es un receptor transmembrana expresado en monocitos, macrófagos y osteoclastos. El RANK, al activarse, favorece la diferenciación de los osteoclastos, así como la resorción ósea. Dicha activación tiene lugar cuando a él se une el RANKL, proteína de transmembrana expresada por los osteoblastos. La OPG es una proteína soluble, sintetizada por los osteoblastos, que se une al RANK en el mismo locus que el RANKL, pero sin activarlo y, por tanto, inhibiendo la resorción del hueso y la formación de osteoclastos. De esta forma, el equilibrio entre la formación y la resorción ósea viene determinado por la relación OPG/RANKL (98).

Además, debido a que las concentraciones de calcio plasmáticas deben mantenerse en unos márgenes estrechos para conseguir la homeostasis del organismo, existen varias hormonas que influyen el metabolismo óseo; las más importantes son la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25-hidroxivitaminaD₃. Cuando las concentraciones

plasmáticas de calcio bajan, se estimula la secreción de PTH que actúa a nivel del hueso estimulando la actividad de los osteoclastos, y con ello la liberación de calcio a la sangre; también estimula la conversión de la 25-hidroxivitamina D₃, forma inactiva, en 1,25-dihidroxivitamina D₃, que a su vez favorece la absorción del calcio a nivel gastrointestinal. Las principales fuentes de 25-hidroxivitamina D₃ son la dieta y la exposición solar, que estimula la conversión del 7-dehidrocolesterol a 25-hidroxivitamina D₃ a nivel de la piel (92).

2.3 Definición de osteoporosis infantil

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y la presencia de alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo, que conducen a un incremento de la fragilidad ósea y, consecuentemente, a un riesgo elevado de presentar fracturas (99).

En el adulto, la osteoporosis se diagnostica en base a la desviación estándar (DE) de DMO con respecto a la media de pico de masa ósea en adultos jóvenes sanos de su mismo sexo, es decir, al máximo valor de masa ósea alcanzado en el varón o la mujer joven. Esta DE se denomina T-score y el riesgo de fractura para cada T-score en el adulto es perfectamente conocido. De esta forma, hablamos de osteopenia cuando T-score se sitúa entre -1 y -2,5, y de osteoporosis cuando está por debajo de -2,5 (100).

La adquisición de la masa ósea tiene lugar durante la infancia y la adolescencia, por lo que no tendría sentido en estas etapas diagnosticar osteoporosis comparando la masa ósea del paciente con el máximo pico de masa ósea alcanzado por el adulto joven. En los niños es necesario definir un nuevo concepto para este fin: Z-score. Z-score es el número de DE que se aleja la DMO o el contenido mineral óseo (CMO) del paciente con respecto a la media de DMO o CMO de los controles sanos de su edad y

sexo(101). Sin embargo, son muchos los factores que influyen en el riesgo de fractura en el niño, y Z-score es solo uno de ellos, de forma que, en la actualidad, no hay estudios en niños que hayan conseguido correlacionar un determinado valor Z-score con un riesgo exacto de fractura, al contrario de lo que ocurre en el adulto (101).

Por ello, el diagnóstico de osteoporosis infantil no se basa en criterios densitométricos, al menos no de forma exclusiva, definiéndose actualmente como:

- Presencia de una o más fracturas vertebrales en ausencia de enfermedad local o traumatismo de elevada energía (independientemente del Z-score de DMO o CMO del paciente), o
- Z-score de DMO o CMO inferior a -2 DE (ajustado a la talla en caso de niños con talla inferior al percentil 3) asociado a una historia de fracturas clínicamente significativas, considerándose como tal:
 - Dos o más fracturas de huesos largos por debajo de los 10 años, o
 - Tres o más fracturas de huesos largos por debajo de los 19 años.

Además, un Z-score de DMO superior a -2 DE no excluye la posibilidad de que exista fragilidad ósea. Es por ello, que en niños con factores de riesgo, la simple existencia de fracturas espontáneas o con traumatismos de baja energía es suficiente para hacer el diagnóstico de osteoporosis, independientemente del resultado de la densitometría, cuya realización se recomienda para completar la valoración (102).

Por otro lado, en ausencia de fracturas por fragilidad, la existencia de un Z-score de CMO o DMO igual o inferior a -2 DE se denomina “baja DMO para la edad cronológica” (bDMOec) (101).

2.4 Magnitud del problema

En niños, no existen datos acerca de la prevalencia ni de la incidencia de osteoporosis infantil; tampoco en relación a bDMOec. Los estudios realizados hasta el momento determinan estos parámetros únicamente en grupos de riesgo, básicamente en enfermos crónicos (103–106). La prevalencia de osteoporosis cambia radicalmente en función de la enfermedad de base, arrojando datos muy dispares que van desde un 86,7% de prevalencia de osteoporosis en niños con enfermedad de Duchenne (103), o el 39% en afectos de parálisis cerebral infantil (104) a una prevalencia cercana al 8% tanto en pacientes con LES (105), como con EII (106).

Sin embargo, sí que disponemos de datos sobre la prevalencia de esta patología en adultos en nuestro país. En el estudio realizado por Díaz-Curiel *et al* se objetivó una prevalencia del 12,73% (IC del 95%, 10,92-14,54%) de las mujeres mayores de 20 años; dicha prevalencia aumentaba con la edad, llegando a ser del 22,8% en las mayores de 50 años (107). Además se ha observado una prevalencia del 8,1% en la población masculina española (108).

Esta prevalencia aumenta en adultos afectos de patologías crónicas, como es la AR, llegando a casi duplicar la prevalencia en adultos sanos (109).

Así, si tenemos en cuenta que la adquisición de masa ósea tiene lugar durante la infancia y la adolescencia, y que el hecho de no alcanzar un adecuado pico de masa ósea al final de la etapa de crecimiento predispone al desarrollo de osteoporosis en la edad adulta, podemos entender el impacto en la calidad de vida a largo plazo que podría tener una inadecuada formación ósea en las primeras etapas de la vida.

2.5 Diagnóstico. Interpretación de la densitometría de doble energía en niños.

En la actualidad existen diversas técnicas para medir la DMO. La ideal sería aquella que, sin ser invasiva, fuera capaz de medir de forma precisa la masa y geometría del hueso en crecimiento (110). Sin embargo, y a pesar de que la densitometría de doble energía (DXA) es incapaz de diferenciar el hueso cortical del trabecular o de medir la DMO volumétrica o la geometría ósea, sigue siendo la técnica de elección para valorar el CMO y la DMO de área según la *Pediatric Position Development Conferences* (PDC) de 2013 (102). La DXA de columna lumbar (L1-L4) y la corporal total son las más adecuadas en niños.

A pesar de ello, la DXA tiene determinadas dificultades para su interpretación en niños. En primer lugar, hay que comparar sus resultados con los de controles normales de la misma edad, sexo y raza. Por otra parte, se requiere un ajuste adicional en función de la talla del paciente. Esto se debe a que la DXA mide la DMO areal, y no la volumétrica, de forma que en niños que tienen una talla baja para su edad y por tanto unos huesos más pequeños de lo esperable para su edad, la DXA interpreta que son huesos con menor DMO y no más pequeños (figura 3).

De esta forma, y para valorar adecuadamente la influencia del tamaño del hueso en la DMO medida mediante DXA, la Guía del 2013 de la PDC recomienda ajustar la DMO medida en columna lumbar mediante el volumen óseo o por el Z-score de talla (102).

En este sentido, *Zemel*, en el año 2010 ya señaló que para interpretar adecuadamente la DXA en niños era necesario dicho ajuste, e incluso elaboró una fórmula matemática para realizarlo (111).

Figura 3. Impacto del tamaño óseo en la valoración de DMO mediante DXA.

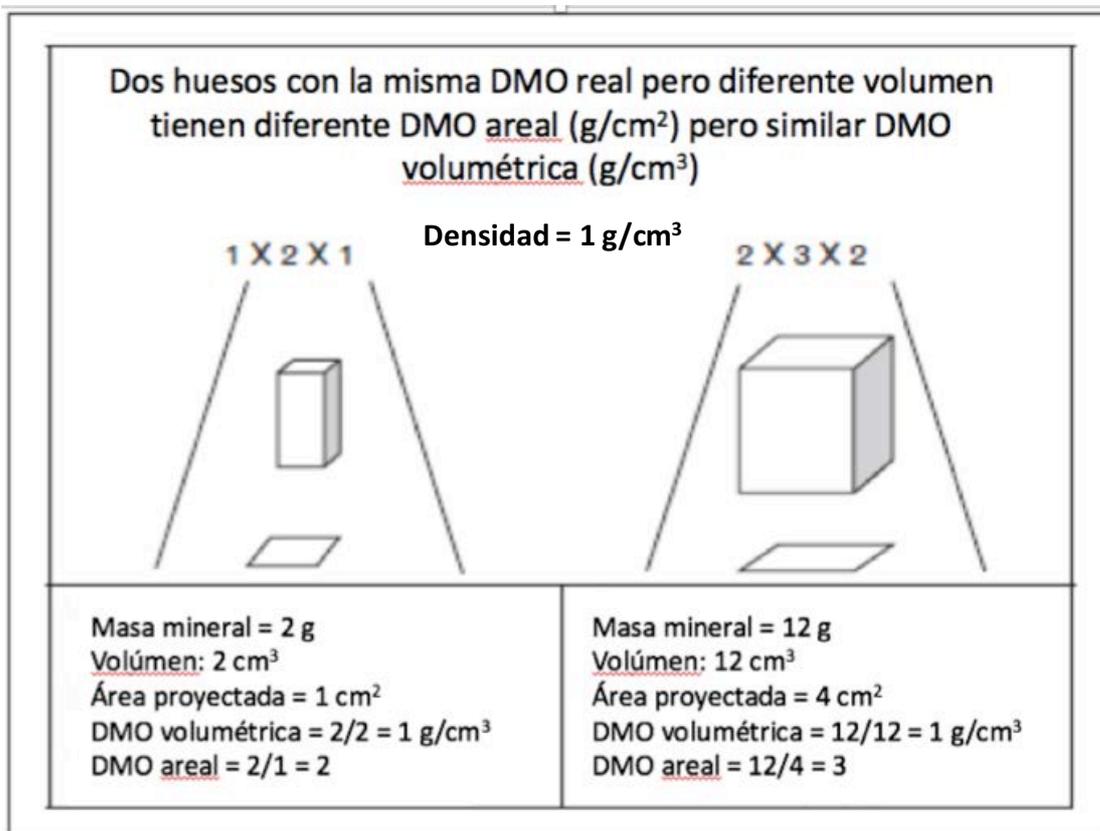


Imagen adaptada de: Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. *Curr Opin Pediatr.* 2009, 21: 77-82 (112)

2.6 Marcadores del metabolismo óseo (MMO):

2.6.1 Definición:

Los MMO son sustancias liberadas a la circulación durante los procesos de formación y/o resorción del hueso que reflejan la actividad metabólica ósea en un momento puntual. Pueden ser secretadas por los osteoblastos durante la formación del hueso, o bien, liberadas de la degradación de la matriz colágena durante los procesos de resorción (figura 4). Estas sustancias pueden medirse en sangre y en orina (96).

2.6.2 Clasificación

Los MMO (tabla 9) se dividen en:

- Marcadores de formación.
- Marcadores de resorción ósea.

Los *marcadores de formación* son diferentes péptidos y enzimas liberados por los osteoblastos durante la síntesis del tejido óseo. Los más utilizados en la práctica clínica son:

- Propéptido N-terminal del colágeno tipo I (P1NP) y propéptido C-terminal del colágeno tipo I (P1CP):

Los osteoblastos liberan moléculas de procolágeno tipo I en las etapas más tempranas de la formación de la matriz. Los extremos carboxi- y amino- terminales de las moléculas de procolágeno tipo I son escindidos y liberados a la circulación cuando el colágeno se deposita para formar la matriz ósea, por lo que su concentración en sangre es reflejo de la tasa de formación ósea (113,114).

- Fosfatasa alcalina específica del hueso:

Es una enzima producida por los osteoblastos y su concentración en sangre refleja la actividad de los mismos (115).

- Osteocalcina:

Es una proteína no colágena de la matriz ósea cuya concentración en sangre también refleja la actividad osteoblástica (116).

INTRODUCCIÓN

Los *marcadores de resorción ósea* son productos que se liberan a la circulación durante la degradación de la matriz colágena (117,118) o enzimas secretadas por los osteoclastos (119). Los más utilizados en la práctica clínica son:

- Telopéptido amino-terminal del colágeno tipo I (NTx) y telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (CTx) (117,118).
- Deoxipiridolina (120)

Los tres son productos derivados de la destrucción del colágeno que forma la matriz ósea (117–120).

- Fosfatasa ácida tartrato-resistente (119):

Enzima secretada por los osteoclastos que es reflejo del número de éstos (96).

Tabla 9. Marcadores del metabolismo óseo.

MARCADORES DE FORMACIÓN	MARCADORES DE RESORCIÓN
Propéptido amino-terminal del colágeno tipo I (PINP)	Telopéptido amino-terminal del colágeno tipo I (NTx)
Propéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (PICP)	Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (CTx)
Fosfatasa alcalina ósea	Deoxipiridolina
Osteocalcina	Fosfatasa ácida tartrato-resistente

Todos estos marcadores, que son los actualmente utilizados en la práctica clínica, presentan algunas limitaciones:

- No son específicos del tejido óseo, ya que el colágeno tipo I está ampliamente distribuido en diferentes órganos.
- Son incapaces de diferenciar la actividad metabólica en los distintos compartimentos óseos, a pesar de que éstos se pueden afectar de forma diferente en distintas enfermedades o por diversos tratamientos.

- Son más representativos de la actividad del hueso trabecular que la del cortical, debido a que el primero es más activo metabólicamente. De esta manera, es posible que la utilidad de la correlación entre dichos marcadores y la DMO o CMO dependa del lugar del esqueleto donde éstos sean medidos (121).
- Son el reflejo del remodelado medio de todos los lugares del esqueleto, ya que no tienen especificidad de lugar (122).
- Reflejan fundamentalmente la actividad de osteoblastos y osteoclastos, sin tener en cuenta a los osteocitos, a pesar de que tienen un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad del esqueleto.
- Son todos marcadores derivados de las proteínas, mientras que el RNA mensajero podría ser un marcador mucho más precoz (97).

Figura 4. Regulación del remodelado óseo

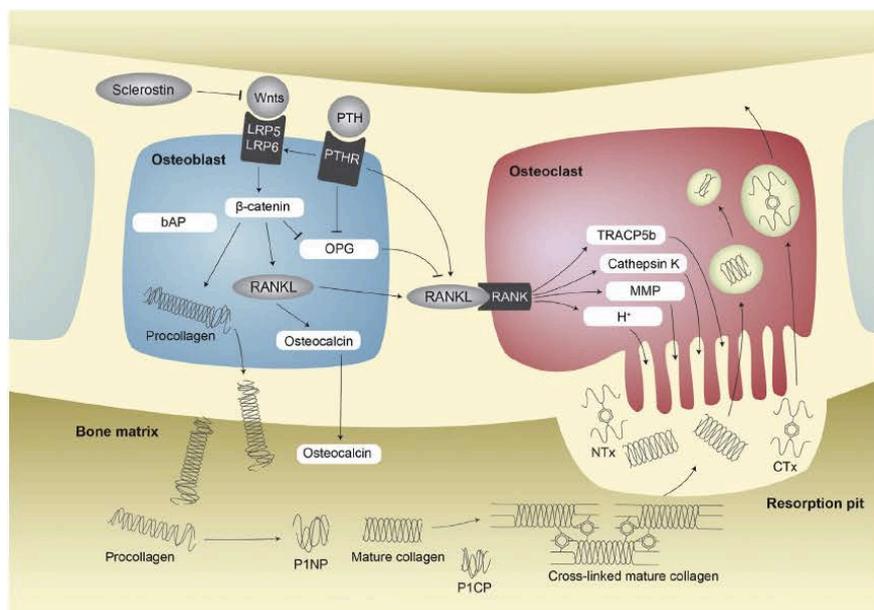


Imagen extraída de: Glendenning P, Chubb P, Vasikaran S. Clinica Chimica Acta, 2018 (123)

De esta manera, existen nuevos marcadores biológicos del metabolismo óseo, que están siendo utilizados cada vez más en adultos como la esclerostina, la osteoprotegerina, la leptina, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1), la adiponectina, la osteopontina, el TNFalfa (124), la periostina, la catepsina K y los micro-RNA (123), aunque en niños los estudios son muy escasos.

2.6.3 Utilidad y variabilidad intraindividual

La determinación de estas sustancias en sangre y en orina, nos puede dar una idea de cómo está el metabolismo óseo en un momento concreto (125).

En algunas patologías, como la enfermedad de Paget (126), o en las metástasis óseas, se ha demostrado su capacidad para reflejar la actividad de la enfermedad; y existen, por tanto, recomendaciones para su uso clínico en el diagnóstico, pronóstico, monitorización del avance de la enfermedad y respuesta al tratamiento (127).

Sin embargo, en osteoporosis, a pesar de que hay estudios que demuestran que los marcadores del metabolismo óseo son reflejo de la dinámica de la pérdida ósea (128), no hay datos adecuados para poder incluirlos en los algoritmos predictores del riesgo de fracturas (96,123), por lo que su uso para estimar dicho riesgo se desaconseja en la actualidad en la mayoría de las guías clínicas. No obstante, han demostrado utilidad para la monitorización del tratamiento en pacientes con osteoporosis y actualmente son ampliamente utilizados en este sentido en la práctica clínica (123).

El grupo de trabajo de estándares de marcadores óseos de la Fundación Internacional de Osteoporosis, de la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio (129) y la Alianza Nacional para la Salud Ósea de Estados Unidos (130), han recomendado que sean el P1NP y el CTx los marcadores de referencia de formación y resorción, respectivamente, recomendando que se incluyan ambos en todos los

ensayos clínicos y estudios observacionales. De esta forma, se acumularán datos suficientes para que puedan incluirse en el estudio de la osteoporosis en práctica clínica durante un futuro próximo.

Es importante tener en cuenta para la correcta interpretación de estos marcadores sus amplias variaciones intraindividuales por los ciclos circadianos y por la ingesta, de forma que la hora de la extracción de la muestra y el ayuno deben ser controlados para minimizar sus efectos (131,132). El ejercicio, sin embargo, no parece afectar a sus valores (133). Por todo esto, la muestra de sangre u orina para la determinación del CTx debe realizarse en ayunas por la mañana, recogiendo la hora de la misma (133). La muestra ideal es sangre en EDTA (estable y sin separar por lo menos 24 horas a temperatura ambiente) con centrifugado rápido y, o bien análisis inmediato, o congelación del plasma (133). En cuanto al P1NP, muestra pequeñas variaciones estacionales y durante el día (134), pero no se afecta de forma significativa por la ingesta, por lo que no precisa ayuno para realizar su determinación (132), para la que pueden utilizarse tanto suero como plasma con heparina (135). El P1NP es estable en suero durante al menos 5 días a temperatura ambiente y durante al menos 4 semanas a 4°C (135). En suero congelado, P1NP es estable a -18°C durante 24 meses (136). Dado que estas sustancias se eliminan por la orina, en caso de insuficiencia renal, se acumulan en sangre y se dificulta aún más su interpretación, por lo que, de existir esta circunstancia, debe ser tenida en cuenta (137).

2.6.4 Particularidades en Pediatría

La interpretación de los valores de los marcadores del metabolismo óseo tiene aún más dificultad en el niño, ya que, en él, éstos son reflejo, no sólo del remodelado óseo como en el caso del adulto, sino también del modelado que lleva al crecimiento (138)

a través de la formación de hueso nuevo en un lugar diferente al de la reabsorción, con modificaciones en la forma y masa óseas (139). Las acciones de osteoclastos y osteoblastos no están acopladas durante los procesos de modelado, de forma que se introduce aún mayor variabilidad en sus valores, restándoles especificidad (140).

Los marcadores, tanto de formación como de reabsorción, aumentan durante el desarrollo esquelético de forma directamente proporcional a la velocidad de crecimiento (141,142), y no hay ningún marcador específico para el modelado ni para el remodelado (143), de forma que sus concentraciones pueden ser similares en un niño con un remodelado alto y una baja tasa de crecimiento y en un niño normal (140). Igualmente, puede ocurrir que un paciente tenga una baja DMO, tanto por aumento del remodelado con niveles elevados de ambos tipos de marcadores, como por inhibición del *turnover* óseo, con valores bajos de los mismos (144,145).

Los niveles de vitamina D también afectan significativamente a la concentración de marcadores del metabolismo óseo (146). Sin embargo, esta relación es diferente en niños y adultos. Mientras que en el adulto un nivel elevado de vitamina D se asocia con poco recambio óseo (y por tanto, con bajos niveles de marcadores), en la infancia, y especialmente durante la pubertad, los marcadores se encuentran más elevados cuanto más altos son los niveles de vitamina D. Probablemente esto se deba a que en este periodo las necesidades basales de calcio se encuentran aumentadas y la vitamina D favorece su absorción intestinal, de forma que los niños con mayores niveles plasmáticos de vitamina D tienen una mayor disponibilidad de calcio para la formación de la masa ósea (146).

Así, parece razonable que los valores normales de los MMO en adultos sean diferentes de los niveles normales en niños, de hecho, en comparación con el adulto, los niños tienen niveles muy elevados de MMO debido al crecimiento óseo y a un

recambio óseo más acelerado (146). Existen varios trabajos que han logrado definir los valores normales de muchos de los MMO durante la infancia y la adolescencia teniendo en cuenta el sexo, la edad y el estadio puberal (140,141,146,147).

Por último, aunque en el adulto los marcadores del metabolismo óseo pueden ser medidos en sangre o en orina, en el niño es importante tener en cuenta que sus tasas de excreción urinaria siguen un ritmo circadiano, por lo que para una adecuada valoración lo ideal es orina recogida durante 24 horas (141,148), lo cual puede llegar a ser especialmente complicado, sobre todo en niños pequeños. Además, los valores de estos marcadores en orina deben ajustarse en función de la creatinina urinaria, que a su vez se modifica con la edad y con la masa muscular del individuo, por lo que en pediatría es más útil la determinación plasmática de los marcadores (140,141,149).

A pesar de que existen muchos MMO, ninguno de ellos tiene todas las características de un marcador ideal, además, ninguno es específico del modelado ni del remodelado (150). Por todo esto, es importante usar más de un MMO para el estudio del metabolismo óseo en general, y especialmente en el niño, ya que el valor predictivo de cada marcador de forma aislada es pobre (151).

Debido a todos estos factores, a diferencia de lo que ocurre en adultos, los MMO en niños en tratamiento con bifosfonatos no deben guiar los cambios en el mismo, sino que sólo son útiles para monitorizar el cumplimiento y como medida de la efectividad de la terapia antirresortiva (152).

2.7 Factores de riesgo y prevención:

Dividimos los factores de riesgo de osteoporosis en el niño en factores modificables, parcialmente modificables y no modificables (tabla 10).

La prevención de la osteoporosis debe comenzar en la edad pediátrica, donde se deben optimizar todos los factores, modificables y parcialmente modificables, para favorecer el alcance del máximo pico de masa ósea (153).

A nivel nutricional, un bajo aporte energético, proteico o de calcio (tabla 11) o unos niveles inadecuados de vitamina D entorpecen la formación de hueso y la adecuada mineralización del mismo (153), por lo que son aspectos a los que debemos prestar atención durante las primeras etapas de la vida. La recomendación general en cualquier niño es inculcar unos adecuados hábitos alimenticios y suplir las necesidades de dichos nutrientes a través de la dieta, de forma que sólo se suplemente con calcio a aquéllos niños con factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y siempre junto con vitamina D. Ni siquiera los niños con enfermedades crónicas deben suplementarse sistemáticamente, debiendo restringir dicha suplementación a aquéllos pacientes que vayan a tomar corticoides a dosis iguales o superiores a 5 mg/día de prednisona durante 3 meses o más (154). Por otra parte, la creciente preocupación por el riesgo de cáncer de piel ligado a la exposición solar ha propiciado una verdadera pandemia de déficit en vitamina D, que sin duda influirá en la obtención de un adecuado pico de masa ósea (155,156). Es por ello que la Academia Americana de Pediatría duplicó hace unos años las recomendaciones de vitamina D dadas en 2003 (157). De acuerdo con su comité científico, la suplementación debe hacerse con 400 UI diarias en las situaciones recogidas en la tabla 12 (166).

Existen también otros nutrientes cuyo déficit se ha relacionado con osteoporosis. Entre ellos podemos destacar el magnesio (que se deposita junto con el P y el Ca en el hueso), el zinc, la vitamina K (cofactor para la síntesis de osteocalcina), la vitamina C (implicada en la matriz colágena), el retinol, vitaminas del grupo B, los niveles de

sodio y potasio etc., de forma que una dieta rica en fruta y verdura favorece la salud ósea (158,159).

Tabla 10. Factores de riesgo de osteoporosis en la infancia.

Modificables	Nutricionales	Ingesta calórica Ingesta proteica Ingesta de calcio Ingesta de fósforo Vitamina D Otros (vitaminas K, grupo B, Mg, K,...)
	Estilo de vida	Radiación solar Ejercicio físico Tabaco Alcohol
Parcialmente modificables	Enfermedades de riesgo	Prematuridad Embarazo y lactancia en adolescentes Malabsorción intestinal Fibrosis quística Celiaquía Enfermedad Inflamatoria Intestinal Alergias alimentarias Intolerancia crónica a la lactosa Hepatopatía crónica Nefropatía crónica Parálisis cerebral Enfermedades reumatológicas crónicas,...
	Hormonales	Tratamiento con corticoides Hiperparatiroidismo Hipogonadismos,...
No modificables	Genética	
	Sexo	
	Raza	

Modificado de: Alonso Franch M, Redondo Del Rio MP, Suarez Cortina L. An Pediatr. 2010;72(1):80 e1–11 (153).

Existen además factores no nutricionales que afectan a la formación del hueso. El consumo de tabaco (160), así como el de alcohol han demostrado disminuir la adquisición de masa ósea. El primero, a través de la inhibición del apetito y del ejercicio físico (160); el segundo tanto por la disminución de la absorción intestinal de calcio, la interferencia en el metabolismo hepático de la vitamina D y la inhibición de

la actividad de los osteoblastos, como por las alteraciones hormonales que provoca como el hipogonadismo y el hipocortisolismo (153).

En cuanto al ejercicio físico, éste ha demostrado favorecer la resistencia del hueso y mejorar el contenido mineral óseo en múltiples estudios, siendo el ejercicio que soporta peso el que más beneficioso resulta en este sentido (161,162).

Otro punto a tener en cuenta es la exposición solar. Los rayos ultravioletas facilitan la transformación de la provitamina D de la piel en su forma activa (163), sin embargo, la acción de dicha radiación está influenciada por diversos factores: superficie cutánea expuesta al sol, grado de pigmentación de la piel, masa corporal, latitud, estación, polución ambiental, etc, por lo que es difícil emitir recomendaciones generales para la prevención de la osteoporosis, ya que además los rayos solares también entrañan potenciales riesgos (153). A este respecto, el mayor consenso alcanzado hasta el momento recomienda una exposición moderada (cara y extremidades) de 5–10 min, 2-3 veces por semana (164,165).

Diversos fármacos pueden influir en el hueso, entre ellos, los corticoides son los más utilizados en pediatría. Éstos fármacos son especialmente osteotóxicos, de forma que hasta a dosis bajas pueden interferir con la mineralización ósea (153).

Tabla 11. Recomendaciones de la ingesta de calcio en la edad pediátrica.

Edad	Criterio	Calcio
0-5 meses	Contenido en leche humana	210 mg/día
6-11 meses	Leche humana + alimentación complementaria	270 mg/día
1-3 años	Extrapolación del grupo de 4-8 años	500 mg/día
4-8 años	Máxima retención de calcio	800 mg/día
9-18 años	Máxima retención de calcio	1300 mg/día

Extraído de: Alonso Franch M, Redondo Del Rio MP, Suarez Cortina L. An Pediatr. 2010;72(1):80 e1–11 (153).

Tabla 12. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para la suplementación con vitamina D en la infancia(166).

Se deberá suplementar con 400 UI de vitamina D al día en cualquiera de estas situaciones:

Todo recién nacido, desde los primeros días de vida hasta el año de edad.
Niños de 1-2 años que deban tomar leche o derivados desnatados.
Niños mayores que tomen menos de 1 litro de leche sin fortificar con vitamina D.
Adolescentes que no lleguen a tomar 400 UI/día.
Niños con riesgo especial de deficiencia en vitamina D (malabsorción, medicación antiepiléptica) deben recibir diariamente dosis más altas en función de la tasa sérica de 25-OH vitamina D. Monitorizar cada 3 meses.
Todos los niños cuya tasa de 25-OH vitamina D sea inferior a 50 nmol/l, hasta su normalización.

De esta forma, la prevención de la osteoporosis en el niño se debe llevar a cabo optimizando al máximo todos los factores de riesgo modificables y parcialmente modificables. En algunos casos concretos, como ya se ha documentado, puede estar indicada la suplementación con calcio y vitamina D.

En cuanto a la posibilidad de alguna medida profiláctica farmacológica en el niño, la mayor parte de los autores no lo recomienda (167,168), sin embargo, algunos trabajos apuntan que podría ser eficaz (169) y cada vez parece más justificada la realización de ensayos clínicos de profilaxis primaria con bifosfonatos (170). De hecho, recientemente algunos expertos han apoyado su uso profiláctico en pacientes seleccionados como niños con leucemia linfoblástica aguda, enfermedades inflamatorias, tratamientos prolongados con dosis altas de corticoides o aquellos pacientes crónicos cuyo Z-score de DMO mantiene una tendencia descendente (170).

2.8 Tratamiento:

El abordaje de la osteoporosis infantil secundaria debe ser multidisciplinar, implicando a rehabilitadores, nutricionistas, reumatólogos y endocrinólogos, entre otros (91).

Existen múltiples medidas no farmacológicas que han demostrado mejorar la salud ósea de la población pediátrica como son el control de la enfermedad de base, minimizar tratamientos osteotóxicos, aumentar la exposición solar y el ejercicio que soporta peso, así como una adecuada nutrición (171).

En lo referente a los suplementos nutricionales, múltiples estudios han señalado la importancia de un aporte adecuado de calcio para una correcta mineralización ósea (172–175). Sin embargo, ni siquiera en pacientes pediátricos con osteoporosis existe una buena evidencia de que la suplementación con calcio y vitamina D tenga un efecto positivo (176), y únicamente existen datos suficientes para recomendarla en aquellos pacientes con aporte dietético de calcio insuficiente o con hipovitaminosis D (176). Además, en general, es preferible optimizar el aporte de calcio a través de la dieta debido a la posibilidad de efectos adversos cardiovasculares y extraesqueléticos de la suplementación farmacológica (177). Tanto dicha suplementación como la optimización de los factores protectores y la minimización de los factores de riesgo de osteoporosis, pueden ser útiles en la prevención de la osteoporosis en el niño y pueden resultar efectivas en el tratamiento de casos leves, sin embargo, con frecuencia resultan insuficientes (91). Es por esto, y ante los alentadores resultados obtenidos en osteoporosis primaria, fundamentalmente en osteogénesis imperfecta (178), por lo que en la última década, el uso de los bifosfonatos se ha empezado a hacer extensivo a la osteoporosis secundaria en el niño (168,179–181).

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato, que se unen al hueso a través de una de sus cadenas y al osteoclasto a través de la otra, inhibiendo la resorción ósea (179). Se concentran selectivamente en el esqueleto, fundamentalmente en lugares con alta tasa de remodelado y, a esos niveles, reducen la resorción ósea, aumentan la DMO, manteniendo e incluso mejorando las propiedades estructurales y materiales del hueso, e incluso pudiendo prolongar la vida media de los osteocitos (181).

Existen en la actualidad múltiples estudios sobre el uso de los bifosfonatos en osteoporosis secundaria en la edad pediátrica, sin embargo, son escasos los ensayos controlados y los estudios existentes son muy heterogéneos, por lo que es difícil extraer conclusiones (168). Aunque en general los efectos preliminares parecen positivos y hay un buen perfil de seguridad a corto plazo, los datos no son suficientes para establecer su indicación. En una revisión sistemática realizada en el año 2007 se concluye que, a la luz de los estudios realizados hasta la fecha, su uso únicamente está justificado en el contexto de ensayos clínicos pediátricos (168) o en casos graves donde la fragilidad ósea tuviera una repercusión significativa en la calidad de vida del paciente (168,179–181).

Sin embargo, revisiones no sistemáticas más recientes apoyan también su uso en niños menos sintomáticos pero con alto riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas, definiendo como tales aquellos en los que, tras un seguimiento, la trayectoria del Z-score de DMO es descendente o ante fractura vertebral que empeora o simplemente no mejora de forma espontánea (152,170).

A la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las características de los pacientes, el tipo de bifosfonato utilizado, la dosis administrada y las variables resultado analizadas (179) se suma otra dificultad más: la nueva definición de osteoporosis en el niño fue redactada en el año 2013. Así, algunos artículos, como la revisión sistemática

comentada, incluyen pacientes que no en todos los casos cumplen los criterios de osteoporosis infantil tal y como hoy los conocemos.

Los avances en el conocimiento de la biología del hueso, especialmente en lo concerniente a la red de señales entre osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, han llevado al reconocimiento de nuevas dianas terapéuticas, y por tanto a la formulación de nuevos agentes para el tratamiento de la osteoporosis (182). Entre éstos, el denosumab, un anticuerpo monoclonal antagonista del RANKL, que tiene ya indicación en la osteoporosis del adulto (183), y ha sido utilizado en osteogénesis imperfecta tipo IV en niños (184). Existen también otros anticuerpos monoclonales (bloszumab, romosozumab...) que actualmente están en estudio en adultos (182). Todos ellos podrían constituir alternativas futuras de tratamiento en osteoporosis infantil.

3. ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL Y DENSIDAD MINERAL ÓSEA

En los pacientes con AIJ, la adquisición de masa ósea está inhibida por mecanismos directos e indirectos derivados de la inflamación, del tratamiento y de la inmovilización (185,186).

3.1 Prevalencia de osteoporosis en los pacientes con AIJ

En los pacientes con AIJ confluyen muchos factores que propician que el pico de masa ósea no sea óptimo. Múltiples estudios, utilizando diferentes métodos para la valoración de la masa ósea, han encontrado valores de DMO y CMO (tanto en hueso cortical como en trabecular) más bajos que en controles sanos (187–191). Estos hallazgos también se han confirmado en adultos con AIJ (192–194).

En cuanto a la prevalencia de osteoporosis y bDMOec en pacientes con AIJ, los estudios publicados son escasos y además no es fácil extraer conclusiones fiables de los mismos. En primer lugar, la mayoría de ellos estudian la existencia de fracturas en pacientes seleccionados, bien por tener especial gravedad (195,196) o altas tasas de uso de corticoides (197,198). Estos trabajos recogen una tasa de fracturas de entre el 5 y el 45%, pero no son extrapolables a la población general de niños con AIJ. Por otra parte, gran parte de estos trabajos se llevaron a cabo antes del 2013 (187–190,192,194,199), año en el que la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica redefinió el concepto de osteoporosis en el niño (102). Existen también algunos estudios realizados con posterioridad a dicha fecha (200), pero en los que el Z-score de DMO no se ajusta según la talla, como recomienda la PDC en su última guía (102). En el estudio realizado por Dey *et al.* (191), se seguían todas estas recomendaciones, obteniendo más de un 25% de baja densidad mineral ósea para la edad cronológica en

pacientes con AIJ, aunque el tamaño de muestra era pequeño y se realizó en población india.

En población española, hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio sobre la prevalencia de la bDMOec en pacientes con AIJ siguiendo las recomendaciones actuales en cuanto al diagnóstico y a la interpretación de la DXA en pediatría (102).

3.2 Factores relacionados con el desarrollo de osteoporosis en AIJ

3.2.1 Actividad inflamatoria

El control de la enfermedad de base es un aspecto fundamental para conseguir una adecuada salud ósea, ya que las citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α y las IL-1, IL-6 e IL-17, protagonistas en las artritis inflamatorias, pueden causar un exceso de osteoclastogénesis (201). En AIJ, tanto las citoquinas derivadas de la sinovial como las solubles, pueden provocarlo (201).

El osteoclasto se diferencia y se activa cuando el RANKL, presente en su membrana, se une al RANK, presente en la membrana del osteoblasto. El RANKL puede unirse también a la OPG, su receptor soluble, producido por los osteoblastos. Cuando el RANKL se une a la OPG, el osteoclasto no se activa, además la OPG evita que RANKL se una al RANK (figura 5) (201,202). Cuando el cociente RANKL/OPG es alto, esto resulta en el predominio de la resorción ósea sobre la formación (203). El aumento de dicho cociente ha sido observado en pacientes con AIJ de diferentes subtipos (201,204–206).

Figura 5. Efecto de las citoquinas proinflamatorias en el remodelado óseo

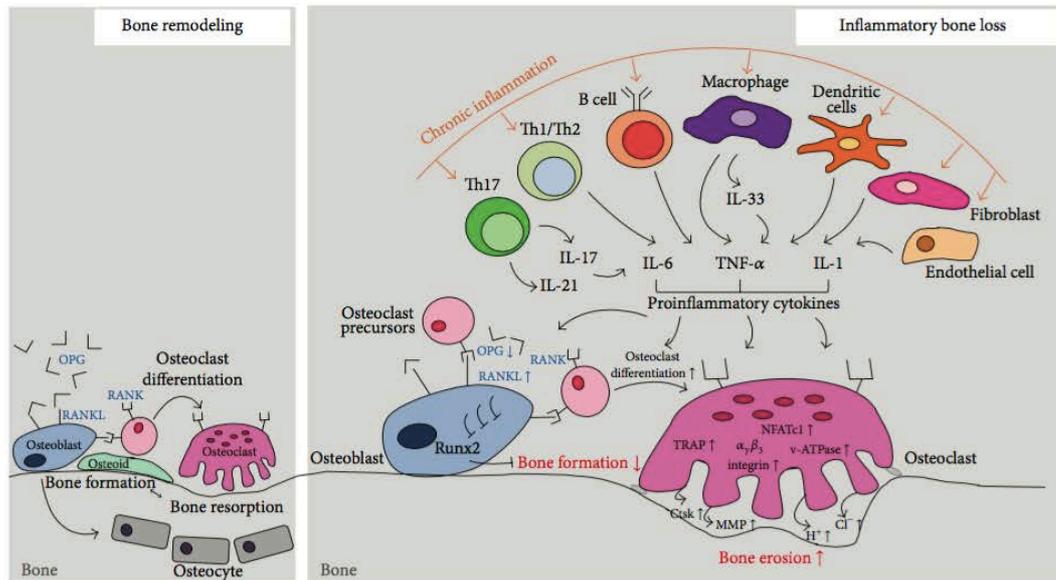


Imagen extraída de: Amarasekara DS, Yu J, Rho J. *Journal of Immunology Research*, 2015 (202)

El TNF- α aumenta significativamente la resorción ósea (207) mediante la estimulación de la expresión de RANKL (208) e inhibe la osteoblastogénesis y la formación ósea (209–212). Además inducen la apoptosis de los osteocitos, células que actúan como mecanosensores que regulan la respuesta del hueso a la sobrecarga y la reparación de las microfisuras, manteniendo así la calidad del hueso (213).

La IL-1 favorece la expresión de RANKL, acelerando así la maduración de los osteoclastos (208,214).

La IL-6 también estimula la producción de RANKL (208) y promueve la diferenciación de los linfocitos T hacia el subtipo Th17 (215). Este subtipo de linfocitos es el que sintetiza la IL-17 (215–218), la cual activa a los macrófagos de la sinovial que, a su vez, producen otras citoquinas proinflamatorias osteoclastogénicas e inducen la expresión de RANKL en los fibroblastos de la sinovial (219). Además, la IL-17 inhibe la expresión de OPG en los osteoblastos, dando lugar al predominio de la

resorción ósea sobre la formación y, por tanto, a la pérdida de masa ósea (218,220–223).

Las citoquinas proinflamatorias alteran la homeostasis entre osteoblastos, osteocitos y osteoclastos (figura 5), no sólo por su efecto directo sobre el hueso, sino que también provocan retraso puberal, que afecta negativamente a la adquisición de masa ósea (224,225), e influyen en el metabolismo proteico-calórico, y por tanto en la formación y mantenimiento de la masa muscular. De hecho, la caquexia es actualmente una complicación conocida de las artritis inflamatorias, especialmente en adultos, y caracterizada por una pérdida de la masa muscular que puede acompañarse o no de pérdida de peso corporal (226), y una posible consecuente pérdida de masa ósea.

3.2.2 Tratamientos

- *Corticoides:*

La osteoporosis inducida por corticoides es la osteoporosis secundaria más frecuente de forma global (227).

Múltiples estudios han establecido de forma inequívoca un aumento del riesgo de fracturas en los adultos que toman tratamiento sistémico con corticoides. Dicho aumento es, además, dosis dependiente (228–230).

El efecto de los corticoides en el remodelado óseo ocurre en dos fases: una fase temprana que se caracteriza por un incremento de la osteoclastogénesis y de la resorción ósea (231–233), que tiene lugar ya a las 2 semanas del inicio de la corticoterapia y que se mantiene durante los primeros 3-6 meses de tratamiento (234); y una fase tardía, más lenta, en la que existe una inhibición de la formación ósea debido al efecto de la corticoterapia sobre los osteoblastos (231,235–237), que se considera la causa fundamental de la osteoporosis inducida por corticoides (237).

El mecanismo a través del cual los corticoides sistémicos provocan osteoporosis es muy similar al del TNF- α : inducen la apoptosis de los osteocitos (213), inhiben la actividad de los osteoblastos, aumentan la actividad de los osteoclastos mediante el incremento de la expresión de RANKL (238); y provocan retraso puberal, inhibiendo así la adquisición de masa ósea (224,225). Además, reducen la absorción del calcio intestinal (238). Los corticoides, al igual que las citoquinas proinflamatorias, afectan más al hueso trabecular, que es el más activo metabólicamente hablando, en todos los grupos de edad (239,240).

En población adulta, tanto la dosis diaria de corticoides como la acumulada se han asociado con el desarrollo de osteoporosis. La dosis diaria parece asociarse con el incremento del riesgo de fracturas (227,234,241), y la dosis acumulada con la disminución de masa ósea (237,242,243). Además, la osteoporosis inducida por corticoides depende de otros factores como la DMO basal, la edad, el sexo, el desarrollo puberal, la enfermedad de base, y probablemente una susceptibilidad individual a sus efectos secundarios (231). El riesgo de fractura cae rápidamente tras la suspensión de la corticoterapia (234), aunque siempre queda por encima del riesgo que existía antes del inicio de la misma (229).

Sin embargo, el efecto que el corticoide ejerce en el hueso, en el caso del niño con patología reumática o autoinmune, no está del todo claro (244), existiendo varios trabajos en niños con AIJ en los que no se relacionaron con la DMO (195,245). Su efecto es ambivalente, pues si bien la propia corticoterapia presenta efectos deletéreos sobre el hueso, las enfermedades en las que se utiliza también afectan negativamente a la salud ósea. Así, en niños con enfermedades autoinmunes, la corticoterapia podría mejorar el apetito, aumentar la actividad física y controlar la enfermedad de base

reduciendo la concentración de citoquinas proinflamatorias, y por estas vías, mejorar la salud ósea (246).

Recientemente, Hansen *et al* (244) han realizado una revisión sistemática de la osteoporosis inducida por corticoides en población pediátrica, llegando a la conclusión de que el número de estudios que compara la salud ósea de niños en tratamiento corticoideo con la de niños sanos es pequeño. Los datos publicados sugieren que la terapia corticoidea prolongada se asocia con baja DMO en niños en comparación con controles sanos emparejados por edad y sexo. Sin embargo, si los niños en tratamiento con corticoides por una determinada enfermedad tienen menos DMO que niños con una forma más leve de esa misma patología, que no precisan tratamiento con corticoides, no está claro. Esta misma revisión señala varios aspectos que desconocemos en la actualidad: no está claro si la terapia corticoidea en niños y el daño óseo es dosis dependiente, tampoco hasta qué punto la enfermedad de base y su severidad contribuyen a que los niños tengan una baja DMO y un incremento en el riesgo de padecer fracturas independientemente del tratamiento corticoideo. La posibilidad de que otras características de los pacientes como la raza, el género o el desarrollo puberal puedan alterar la relación entre la terapia corticoidea, la DMO y el riesgo de fracturas también es un aspecto pendiente de estudio. Además, tampoco sabemos si en niños, el cese de la corticoterapia se asocia con una recuperación de la DMO y con la disminución del riesgo de fracturas, como ocurre en adultos (229). Por otra parte, necesitamos evaluar el impacto que la terapia con corticoides en niños tiene sobre la salud pública, incluyendo el riesgo de fracturas a largo plazo (244).

Por todo esto, son necesarios más estudios para evaluar los efectos de los corticoides en la salud ósea de los niños con patologías reumáticas.

- *Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos:*

El tratamiento con MTX ha sido identificado como causa de fracturas múltiples, osteopenia y dolor óseo en pacientes pediátricos afectos de leucemia (247–249). Sin embargo, hay que tener en cuenta que en niños con patología tumoral el MTX se administra a dosis muy altas y durante periodos prolongados, y lo que es más, en estos estudios los pacientes que desarrollaron osteopatía también sufrían de toxicidad multisistémica inducida por MTX.

Aunque existen algunos trabajos realizados in vitro y en animales que apoyan que incluso dosis bajas de MTX podrían ser tóxicas para el hueso (250,251), los estudios realizados en niños con AIJ (193,252,253), no han observado que ni la dosis acumulada ni la duración del tratamiento con MTX tengan efecto alguno sobre la DMO. Los autores de estos trabajos llegan a la conclusión de que probablemente la ausencia de efectos a este nivel se deba a las bajas dosis de MTX indicadas en esta patología y a que el control de la actividad inflamatoria inducido por MTX y la reducción o suspensión del tratamiento con glucocorticoides que éste permite, podrían tener un efecto beneficioso sobre la salud ósea (48).

Existen otros FAMEs utilizados en AIJ como la leflunomida o la sulfasalazina, pero su uso es anecdótico en la actualidad en comparación con MTX y su relación con el metabolismo óseo únicamente ha sido estudiada en animales y en adultos con patología reumática, en los que parecen favorecer la salud ósea (254,255).

Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos:

Los anti-TNF α parecen disminuir la pérdida de masa ósea tanto en adultos con AR como en niños con AIJ (256–260).

INTRODUCCIÓN

En adultos con AR son varios los trabajos que han estudiado el efecto de diferentes anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab) sobre la salud ósea. Si bien, algunos estudios no encontraron relación entre estos tratamientos y la DMO (261,262), la mayoría muestran un efecto beneficioso sobre la DMO lumbar, de cuello femoral y corporal total, aunque parecen ser menos efectivos para prevenir la pérdida ósea yuxtaarticular que la actividad inflamatoria local conlleva (258,263,264). Si este efecto osteoprotector es o no independiente de la inhibición de la actividad inflamatoria no está claro, puesto que hay trabajos que apuntan en una dirección y en la contraria (260,265).

Aunque en niños con AIJ no hay muchos estudios (256,257,259), todos apuntan en la misma dirección. Los anti-TNF α parecen tener un efecto beneficioso sobre la salud ósea, probablemente relacionado con la inhibición de la actividad inflamatoria que ejercen, así como con la disminución de dosis de glucocorticoides que dicho control de la enfermedad permite (256). Además, dicho efecto podría verse incrementado cuando los antiTNF- α se utilizan en combinación con MTX (259).

En cuanto al tocilizumab (antiIL-6) existen trabajos en modelos animales que muestran su efecto inhibitorio de la osteoclastogénesis y de la formación de erosiones óseas (266). Al igual que ocurre con los antiTNF- α no está claro si dicho efecto es dependiente o no del control de la enfermedad de base (266,267).

Los estudios realizados en adultos con AR han demostrado que este efecto positivo sobre la salud ósea es independiente de la vía de administración, observándose tanto con tocilizumab intravenoso, como cuando se administra por vía subcutánea (268–270). Aunque la mayor parte de los estudios se centran en los cambios observados a nivel de los MMO (267–270), existen también algunos que valoran los cambios en la DMO valorada mediante DXA (271).

En niños con AIJ, no existe en la actualidad ningún trabajo que valore los cambios en la DMO bajo este tratamiento. Únicamente existen algunos estudios pequeños que valoran el efecto sobre la osteoporosis radiológica yuxtaarticular, arrojando resultado heterogéneos (272–274).

Los fármacos antiIL-1 son los menos estudiados en la actualidad a nivel de metabolismo óseo, existiendo únicamente trabajos en modelos animales que muestran una reducción en la pérdida ósea local yuxtaarticular, pero no a nivel sistémico (275).

3.2.3 Otros factores

Existen otra serie de factores relacionados con la AIJ que influyen en la adquisición de masa ósea. Entre ellos, los más destacables son los factores nutricionales, en concreto el aporte de calcio y vitamina D, la disminución en la práctica de ejercicio físico, los cambios en el índice de masa corporal, así como el retraso puberal que con relativa frecuencia podemos ver en estos pacientes (276).

- *Aporte de calcio y vitamina D*

El calcio y la vitamina D son fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis y para facilitar el modelado, remodelado y el crecimiento lineal del hueso (195,242,277). La vitamina D favorece la absorción de calcio a nivel intestinal. Además, parece aumentar la fuerza muscular (278–280), un determinante mayor de la DMO.

La deficiencia de vitamina D es más prevalente en pacientes con enfermedades autoinmunes/autoinflamatorias (195,281,282). Los factores que se han relacionado con dicho déficit han sido: una menor exposición solar, la obesidad, la malabsorción

inducida por la inflamación sistémica y determinados tratamientos como los corticoides, que pueden favorecer la destrucción de la vitamina D (195,282–286).

- *Actividad física:*

El ejercicio físico ayuda a incrementar la masa ósea durante la etapa de crecimiento y a mantenerla durante la edad adulta (287) llegando a condicionar hasta un 17% del pico de DMO (288). El ejercicio físico más apropiado para aumentar la DMO es aquél que soporta carga. Este tipo de ejercicio provoca aumentos de tensión en el tejido óseo, que es monitorizado por el sistema de osteocitos (242). Cuando la tensión del sistema óseo supera un determinado nivel, se estimula a osteoblastos y osteoclastos a reforzar al hueso en el lugar que soporta dicha tensión, incrementándose la DMO en esa localización (289).

Además, este efecto parece ser mayor durante la etapa de crecimiento, de forma que en un estudio realizado en mujeres deportistas se observó cómo el pico de masa ósea era superior cuanto a menor edad se habían iniciado en el deporte, en concreto, el momento idóneo parecían los inicios de la pubertad (290). Por otra parte, si se deja de practicar ejercicio, sus beneficios van desapareciendo progresivamente (291,292).

Muchos niños con enfermedades reumáticas como la AIJ no se ajustan a las recomendaciones de ejercicio físico en tiempo e intensidad, 60 minutos al día de ejercicio moderado-vigoroso (293). Esto ocurre no sólo durante los brotes de actividad inflamatoria, sino también en los pacientes que se encuentran en remisión, en los que diferentes trabajos han observado una baja capacidad tanto aeróbica como anaeróbica (294–297), especialmente las niñas (298).

- *Índice de masa corporal (IMC) y composición corporal:*

Los niños con enfermedades reumáticas crónicas, con frecuencia tiene aumentados el IMC y el índice de masa grasa (IMG) (293), y disminuido el índice de masa magra (IMM) (299,300).

La relación entre el IMC y la DMO es controvertida, pues hay estudios que apoyan que un aumento del IMC incrementa el riesgo de fracturas (301), mientras que otros han observado una relación directamente proporcional entre IMC y DMO (206), reflejando cómo un adecuado estado nutricional repercute positivamente en la adquisición de masa ósea.

En cuanto al papel que desempeña la composición corporal en la formación ósea, múltiples estudios han demostrado una relación positiva de la masa magra sobre la DMO (200,302), de forma que la masa muscular parece ser el principal determinante de la masa ósea (303).

Sin embargo, el efecto de la grasa corporal sobre el hueso es mucho más controvertido. Aunque la mayor parte de los trabajos realizados apuntan hacia un efecto positivo de la grasa corporal sobre la DMO (304,305), también encontramos autores que no encontraron relación alguna (200,302) y otros que defienden un efecto negativo (306).

- *Retraso puberal:*

La pubertad es un momento crucial en la adquisición de masa ósea (307), de forma que hasta el 25% del pico de masa ósea se adquiere en los dos años de máxima velocidad de crecimiento (308). Las enfermedades crónicas pediátricas, en general, favorecen el retraso en el desarrollo puberal, entre ellas la AIJ (307). Además dicho

retraso parece ser mayor cuanto mayor es la actividad inflamatoria de la enfermedad (307,309). La alteración hormonal durante esta etapa podría tener consecuencias deletéreas sobre la adquisición de masa ósea (310).

La prevalencia de retraso puberal en niños con AIJ se sitúa en torno al 15%, y es 10 veces superior a la de los niños sanos (311). El retraso de la pubertad en niños con AIJ parece disminuir la adquisición de masa ósea en la pubertad (307).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

JUSTIFICACIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

JUSTIFICACIÓN

La osteoporosis, actualmente un problema de salud pública, es una enfermedad cada vez más reconocida en la práctica pediátrica.

La AIJ, patología que debuta por definición en la infancia o adolescencia, puede interferir en la adquisición de masa ósea y por tanto condicionar que estos pacientes alcancen un menor pico de masa ósea al final de la etapa de crecimiento, haciéndolos más susceptibles de desarrollar osteoporosis de forma precoz durante la etapa adulta.

Entre los factores implicados se encuentran la actividad inflamatoria, la corticoterapia y el sedentarismo, sin embargo, existe controversia sobre sus efectos. Además, existe incertidumbre tanto sobre el papel de los fármacos modificadores de enfermedad como del propio proceso fisiopatológico implicado en la pérdida de masa ósea.

Múltiples investigaciones han estudiado la prevalencia de bDMOec en niños con AIJ obteniendo datos variables, que oscilan entre 2,5 (194) y 33% (200). La mayoría utilizan definiciones obsoletas, además, ningún estudio pediátrico ha sido realizado en nuestro país, por lo que desconocemos la situación de nuestros pacientes en este sentido.

Por todo esto, consideramos de gran importancia dilucidar los principales mecanismos que entorpecen la adquisición de masa ósea y favorecen la osteoporosis en las enfermedades inflamatorias crónicas. La identificación de los factores implicados, y posiblemente modificables en la edad pediátrica, podría permitir establecer medidas de prevención en dicha población. En este sentido, consideramos que la AIJ representa un modelo ideal para estudiarlos, ya que el hecho de ser pacientes pediátricos, hace que los fenómenos inflamatorios no se encuentren interferidos por otros muchos factores (a diferencia de los adultos) como son la comorbilidad, los

tratamientos concomitantes o la discapacidad ligada a la enfermedad, puesto que la mayoría serán pacientes de corta evolución.

Dado que muchos mecanismos involucrados en la inhibición de la adquisición de masa ósea, y posiblemente en el aumento de osteoporosis a largo plazo, podrían ser compartidos por otras enfermedades inflamatorias sistémicas, se espera que cualquier conocimiento obtenido en AIJ pudiera servir de base para la investigación en otras patologías autoinmunes de debut en la infancia. No obstante, somos conscientes de las dificultades del estudio, ya que es previsible encontrarnos con gran variedad de pacientes con diferentes subtipos de AIJ, que presentan diferentes grados de control de la enfermedad, y por tanto distinto grado de inflamación sistémica.

Además, debido a la práctica ausencia de estudios observacionales a largo plazo que analicen las consecuencias futuras, derivadas de la adquisición de un menor pico de masa ósea, tampoco sabemos si es posible prevenir el desarrollo de osteoporosis y sus consecuencias mediante un control estrecho de los factores que la favorecen.

Por todos estos motivos, hemos considerado pertinente la realización de la presente tesis doctoral. La prevención de la osteoporosis desde la etapa infantil es fundamental para alcanzar una óptima salud ósea en la etapa de adultos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

En la presente tesis doctoral hemos examinado 2 hipótesis:

H1.- La prevalencia de baja DMO para la edad cronológica en los pacientes pediátricos con AIJ de nuestro medio es similar a la de los niños sanos.

H2.- Existen factores modificables, dependientes de la enfermedad, que inciden sobre la DMO de los pacientes con AIJ.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos principales

1. Conocer la prevalencia de bDMOec en pacientes pediátricos con AIJ de nuestro medio.
2. Describir los factores relacionados con la DMO en este grupo de pacientes.

2.2 Objetivos secundarios

1. Describir las principales características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento de nuestra población pediátrica con AIJ.
2. Determinar la prevalencia de los factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis (tratamiento corticoideo, hipovitaminosis D, desnutrición...)
3. Describir la relación entre los diferentes factores implicados y la DMO.
4. Valorar la asociación de diferentes factores dependientes e independientes de la enfermedad con los marcadores de formación y resorción ósea.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

PACIENTES Y MÉTODOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

PACIENTES Y MÉTODOS

1. DISEÑO

Estudio observacional de corte transversal en una cohorte de pacientes con AIJ

2. PACIENTES

- **Población diana:** pacientes con AIJ.

- **Población de estudio:** pacientes con AIJ menores de 16 años atendidos por la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga.

- **Muestra de estudio:** Entre la población de estudio se reclutó consecutivamente una muestra de 92 pacientes con AIJ que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

- **Periodo de estudio:** Desde el 1 de julio 2014 al 30 de mayo 2015

- **Criterios de inclusión:**

- Niños de 5 a 16 años de edad.
- Raza caucásica
- Diagnosticados de AIJ según los criterios de ILAR (Edmonton, 2001), en seguimiento por la Unidad de Reumatología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga.
- Que hayan firmado el consentimiento informado de participación en este estudio (padres o tutores legales o los mismos participantes si tuvieran capacidad legal).

- **Criterios de exclusión:**

- AIJ oligoarticular de curso monoarticular.

- Recibir tratamiento osteotóxico no indicado por AIJ.
- Recién nacidos pretérmino de menos de 37 semanas de edad gestacional.
- Peso al nacimiento inferior a 2500 g.
- Padecer otra enfermedad crónica diferente a AIJ.
- Evidencia de una enfermedad significativa no controlada de forma concomitante que afecte al sistema nervioso o endocrino, hígado, riñón o tracto gastrointestinal.
- Infección activa.

3. LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes se reclutaron consecutivamente de la consulta de Reumatología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil de Málaga. Nuestro centro es un hospital pediátrico de tercer nivel y centro de referencia para la provincia de Málaga, campo de Gibraltar y Melilla. Dentro de la provincia de Málaga atiende a una población pediátrica de referencia de 262.946 menores de 16 años y tiene en seguimiento activo alrededor de 150 pacientes con AIJ. La Unidad de Reumatología Pediátrica está compuesta por 3 especialistas en Reumatología pediátrica, dos de ellas pediatras.

4. PROTOCOLO DE ESTUDIO

Durante una de las visitas rutinarias realizadas a la Unidad de Reumatología Pediátrica se ofreció a las familias de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión la posibilidad de participar en el estudio. Tras aceptar su participación, los padres firmaron el consentimiento informado (apéndice 1). Los pacientes mayores de 12 años además firmaron el asentimiento informado (apéndice 2). De la misma forma se hizo con los consentimientos para el almacenamiento de las muestras en Biobanco (apéndices 3 y 4). Todas las familias fueron entrevistadas, efectuando la realización

de los cuestionarios de calidad de vida (CHAQ- apéndice 5), hábitos nutricionales (apéndice 6) y actividad física (apéndice 7). Posteriormente, los pacientes fueron explorados físicamente por la reumatóloga pediátrica responsable y se derivaron al hospital de día médico pediátrico donde se han llevado a cabo las extracciones analíticas.

Una vez en el hospital de día, las medidas antropométricas fueron tomadas por la auxiliar de enfermería; la extracción analítica por la enfermera. De cada paciente se obtuvieron dos alícuotas de sangre. Una de ellas fue enviada al laboratorio de nuestro centro y la otra se almacenó en el Biobanco de nuestro centro para ser posteriormente enviada al Centro CIMES, donde se realizó la determinación de IL-6 y TNF- α .

De cada paciente se recogieron datos antropométricos y de maduración sexual, variables clínicas y de tratamiento. Además, se realizó DXA mediante densitómetro HOLOGIC Explorer (S/N 91625) (con medición de masa ósea, grasa y magra) y estudio metabólico óseo que incluía niveles plasmáticos de calcio, fósforo y magnesio, paratohormona intacta (PTHi), P1NP, CTx y 25-hidroxi-vitamina D₃. La extracción analítica se realizó a primera hora de la mañana tras ayuno mínimo de 6 horas.

El aporte diario de calcio se estimó mediante encuesta dietética de frecuencias (apéndice 6) que valoraba la ingesta en la semana previa a la realización de la DXA. Para ello se tuvieron en cuenta los suplementos de calcio que algunos pacientes estaban recibiendo, especialmente aquellos tratados con corticoides.

La actividad física se midió mediante el cuestionario PAQ-C (Physical Activity Questionnaire for Children) en los menores de 12 años (312) y el cuestionario PAQ-A (Physical Activity Questionnaire for Adolescents) en los mayores de 12 años(313), ambos validados, con puntuación de 1 a 5.

5. VARIABLES DE ESTUDIO

5.1 Variables dependientes:

- **DMO valorada mediante:**
 - *Z-score de DMO de columna lumbar ajustado a talla*, según ajuste propuesto por Zemel *et al* (111). Se realizó densitometría de doble absorción con densitómetro HOLOGIC Explorer (S/N 91625) a los pacientes seleccionados. Dicha exploración se realizó con menos de 1 mes de diferencia con respecto a la extracción de sangre para las determinaciones analíticas.

- **Estado del metabolismo óseo valorado mediante:**
 - *PINP (ng/ml)*: Se realizó inmunoensayo “ECLIA” por electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de concentraciones de PINP en suero, mediante kits Elecsys®. El kit no establece valores normales para niños.
 - *CTx (ng/ml)*: Se realizó inmunoensayo “ECLIA” por electroquimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de concentraciones de CTx en suero, mediante kits Elecsys®. El kit no establece valores normales para niños.
 - *PINP/CTx*: Como medida de la relación entre la formación y la resorción ósea.

5.2 Variables independientes:

- **Datos epidemiológicos y antropométricos**
 - Nombre, apellidos y teléfono
 - Número de historia
 - Fecha de realización del protocolo
 - Sexo: Varón/Mujer
 - Edad (años)
 - Peso (kg), percentil y SDS (standars desviation score)
 - Talla (m), percentil y SDS
 - Velocidad de crecimiento (cm/año), percentil y SDS. Valorados mediante la talla medida en las visitas rutinarias anterior y posterior a la visita de inclusión en el estudio (aproximadamente 4-6 meses antes y 4-6 meses después).
 - Índice de masa corporal [$IMC = \text{peso (kg)} \div \text{talla (m)}^2$], percentil y SDS.
 - Índice de Waterlow I: [$\text{Peso real (kg)} / \text{Peso para la talla en p50}$] x 100
 - Índice de Waterlow II: [$\text{Talla real (cm)} / \text{Talla p50 para la edad}$] x 100
 - Índice de Shukla: [$(\text{Peso real} / \text{Talla real}) / (\text{Peso p50} / \text{talla p50 para la edad})$] x 100.

Como población de referencia se utilizaron los datos del Estudio transversal de crecimiento de 2008 (314), actualizados en 2010.

- Desarrollo puberal: Prepúber/Púber
- Ingesta de calcio (mg/día) valorada mediante encuesta dietética de frecuencias (apéndice 6)

- Cuestionario sobre ejercicio físico:
 - Niños menores de 12 años: PAQ-C (Physical Activity Questionnaire for Children) (312). Sigue el mismo formato de preguntas que el de adolescentes. La única diferencia es que tiene una pregunta más en la que se valora la actividad física durante los recreos del colegio.
 - Adolescentes 12-17 años: PAQ-A (Physical Activity Questionnaire for Adolescents) 12 años (313) . Está formado por 9 preguntas que valoran distintos aspectos de la actividad física realizada por el adolescente mediante una escala de Likert de 5 puntos, si bien sólo se utilizan 8 preguntas para calcular la puntuación final. Valora la actividad física realizada en los últimos 7 días durante su tiempo libre, durante las clases de educación física, así como en diferentes horarios durante los días de clase (comida, tardes y noches) y durante el fin de semana. La puntuación final se obtiene mediante la media aritmética de las puntuaciones obtenidas en las 8 preguntas. La pregunta 9 sólo sirve para conocer si el adolescente estuvo enfermo o existió alguna circunstancia que le impidió realizar actividad física esa semana, en cuyo caso se invalidarían los resultados anteriores.
- Tiempo que dedican a realización de actividades sedentarias (en horas), diferenciando el fin de semana del resto de días (315).

- **Datos clínicos sobre la artritis idiopática juvenil**
 - Categoría de AIJ (sistémica, poliarticular FR positivo/negativo, oligoarticular persistente/extendida, ARE, psoriásica, indiferenciada)
 - Fecha de inicio de los síntomas
 - Fecha de diagnóstico de la AIJ
 - Presencia de uveítis si/no
 - Datos sobre la artritis:
 - Escala visual analógica (EVA) del dolor valorado por el paciente/padres (0-10 cm)
 - EVA de la actividad de la enfermedad evaluada por el médico (0-10 cm)
 - Número de articulaciones dolorosas (NAD) 0-27
 - Número de articulaciones tumefactas (NAT) 0-27
 - Número de articulaciones limitadas (NAL) 0-27
 - CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) 0-3. Es una medida específica de enfermedad sobre el estado funcional que comprende dos índices, discapacidad y falta de confort. Fue cumplimentado por niños mayores de 9 años o los padres en menores de esta edad. Ha demostrado su utilidad en pacientes de 1-19 años (316) (apéndice 5).
 - JADAS 27 (Juvenile arthritis disease activity score) (73) 0-57
 - Tiempo de evolución de la enfermedad (años)
 - Tiempo de actividad clínica de la enfermedad (meses)
 - Tratamiento que recibe en la actualidad: Ninguno/FAMEs /FAMEb/FAMEs + FAMEb

PACIENTES Y MÉTODOS

- Tratamiento que ha recibido previamente:
Ninguno/FAMEs/FAMEb/FAMEs + FAMEb
- Duración del tratamiento (meses): FAMEs/FAMEb/FAMEs + FAMEb
- Tratamiento con corticoides sistémicos: Edad inicio/ Dosis total de corticoides recibida (mg/kg)/ Dosis media recibida (mg/kg/año) desde el diagnóstico/ Dosis media recibida (mg/kg/año) desde el nacimiento/ Duración total (días)/ Tiempo transcurrido desde la última dosis de corticoides hasta la realización de la DXA (días).
- **Valoración de la composición corporal:**
 - Índice de masa magra (IMM): masa magra (kg)/talla² (m)
 - Índice de masa grasa (IMG): masa grasa (kg)/talla² (m)
- **Variables de laboratorio**
 - 25-OH vitamina D (ng/ml):

Técnica : ECLIA (ElectroChemiLuminiscence Inmuno Assay); Reactivos ROCHE

Autoanalizador Modular Elecsys 170

Límite de sensibilidad 3 ng/ml

Linealidad 3 - 70 ng/ml

- VSG (mm en la 1ª hora)
- PCR (mg/l)
- PCR ultrasensible (PCR-hs) (mg/l):

Técnica de látex de alta sensibilidad; Reactivos BioSystems

Límite de detección: 0,06 mg/l

Intervalo de medida: 0,06-15 mg/l

En ficha técnica ofrece como valores de referencia:

- Varones: 5-13 años: < 1,45 mg/l; 14-18 años: < 2,13 mg/l
- Mujeres: 5-18 años: < 1,90 mg/l
 - FR (UI)
 - ANA (título):

Técnica Inmunofluorescencia Indirecta Reactivos WERFEN (IZASA)

Autoanalizador Sustrato Línea celular Hep-2

- TNF- α (pg/ml): la cuantificación de TNF α humano se realizó mediante ensayo-inmunoensayo (ELISA) con técnica de sándwich. Se usaron kits QuantiGlo®. Rango normal de 0 a 8,1 pg/ml.
- IL – 6 (pg/ml): se efectuó un ELISA por quimioluminiscencia para la determinación cuantitativa de concentraciones de IL6 humana en suero, mediante kits QuantiGlo®. El rango normal que establece el kit es de 0 a 5,84 pg/ml.

6. DEFINICIONES OPERATIVAS

- **Talla baja:** SDS de talla inferior a -2 para su edad y sexo.
- **Maduración sexual:**
 - *Prepúberes:* Estadio Tanner 3 o inferior
 - *Púberes:* Estadio Tanner 4 o superior.
- **Niveles de vitamina D:**
 - *Sin déficit:* > 20 ng/ml
 - *Déficit moderado:* 15-20 ng/ml
 - *Déficit grave:* < 15 ng/ml (317).

- **Actividad de la enfermedad:**
 - *Enfermedad clínicamente inactiva:* Definida por el ACR (67) como la presencia simultánea de los siguientes ítems:
 - No evidencia de artritis activa en ninguna articulación.
 - No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ.
 - No evidencia de uveítis activa definida de acuerdo al grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de uveítis (menos de una célula en un campo de 1 x 1 mm en la exploración con lámpara de hendidura)
 - VSG o PCR normales o, si están elevadas, que no sea atribuible a AIJ.
 - Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala que se utilice.
 - Rigidez matutina ≤ 15 minutos.

En esta categoría podemos diferenciar si el paciente se encuentra o no con tratamiento sistémico:

- *Remisión con tratamiento:* inactividad articular y oftalmológica durante al menos 6 meses con tratamiento farmacológico.
- *Remisión sin tratamiento:* inactividad durante al menos 12 meses tras la suspensión del tratamiento

- *Enfermedad clínicamente activa*: Cuando no se cumple cualquiera de los ítems anteriores. La cuantificación de la actividad se lleva a cabo mediante el índice JADAS27:
 - Baja actividad: $JADAS > 1 - < 3,8$
 - Actividad moderada: $JADAS \geq 3,8 - < 10,5$
 - Alta actividad $JADAS \geq 10,5$
- **Osteoporosis**: Para definir la osteoporosis se utilizaron los criterios de la ISCD del 2013(102): Z-DMO (ajustado a talla únicamente en aquéllos niños con talla baja) inferior a -2 junto a una historia significativa de fractura, entendida como dos o más fracturas de huesos largos antes de los 10 años, tres o más fracturas de huesos largos antes de los 19 años o una fractura vertebral por compresión.
- **bDMOec**: Z-score DMO inferior a -2 en ausencia de fracturas por fragilidad.
- **Z-score de DMO ajustado por talla (Z-SAT)**: El ajuste a talla del Z-score de DMO fue realizado aplicando la fórmula de ajuste para DMO en columna lumbar propuesta por Zemel *et al* en raza caucásica (111):

- *Varones*:

$Z-SAT = Z\text{-score de DMO} - [-0.016 \times \text{edad (años)} + 0.228 \times \text{SDS de talla} + 0.024 \times \text{edad (años)} \times \text{SDS de talla} + 0.148]$

- *Mujeres*:

$Z-SAT = Z\text{-score de DMO} - [-0.032 \times \text{edad (años)} + 0.325 \times \text{SDS de talla} + 0.017 \times \text{edad (años)} \times \text{SDS de talla} + 0.322]$

- **Obesidad:** Para la definición de sobrepeso y obesidad se utilizaron los puntos de corte para IMC según sexo y edad de la OMS (318), que establece las siguientes categorías:
 - *Delgado:* $IMC < - 2 DE$
 - *Delgadez extrema* $IMC < - 3 DE$
 - *Sobrepeso:* $IMC > + 1 DE$
 - *Obesidad:* $IMC > + 2 DE$

- **Desnutrición:** Se consideraron pacientes con desnutrición crónica a aquéllos que presentaron un índice de Waterlow II inferior al 95%, estableciéndose las siguientes categorías:
 - *Desnutrición leve:* 90-95%
 - *Desnutrición moderada:* 85-90%
 - *Desnutrición grave:* $< 85\%$ (319).

- Desde el punto de vista de la **actividad física**, se clasificó a los pacientes en:
 - **Paciente físicamente activo:** Aquéllos que obtuvieron puntuación igual o superior a 2,73 en el PAQ-A o igual o superior a 2,75 en el PAQ-C(320).
 - **Paciente físicamente no activo:** Aquéllos que obtuvieron puntuación inferior a 2,73 en el PAQ-A o inferior a 2,75 en el PAQ-C(320).

7. MÉTODO ESTADÍSTICO

La entrada de datos y todo el análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico SPSS versión 23.0 para Windows, con licencia.

7.1 Tamaño muestral

Se realizó cálculo de tamaño de muestra, teniendo en cuenta la población de niños españoles entre 5 y 16 años en el momento de la finalización del reclutamientos según el Instituto Nacional de Estadística (INE) (2.500.000 niños) y la prevalencia estimada de AIJ en nuestro medio, precisándose 89 niños para poder estimar la prevalencia de bDMOec con un margen de error del 10% (IC 95%)

El estudio se ofreció a toda la cohorte de pacientes con AIJ en seguimiento en nuestra unidad que cumplían criterios de inclusión y no de exclusión. Tras excluir a los pacientes cuyas familias no consideraron su participación se reclutaron 98 pacientes. De ellos, finalmente se excluyeron 6 por no disponer de datos analíticos fundamentales para el análisis.

7.2 Análisis estadístico

7.2.1 Análisis descriptivo

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las principales variables en el conjunto de los pacientes con AIJ. Las frecuencias de las variables cualitativas se expresaron como la frecuencia absoluta (n) y la relativa, ésta en forma de porcentaje. En las variables cuantitativas se estudió primero si la variable se ajustaba a la distribución “Normal” mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente se describen con una medida de tendencia central y una de dispersión, la media \pm desviación estándar (DE), si su distribución era normal, y la mediana \pm rango intercuartílico (RIQ) en caso contrario.

7.2.2 Análisis bivariante

Inicialmente se comprobó la normalidad de todas las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre dos grupos se estudiaron con la prueba T de Student de muestras independientes en caso de normalidad y la prueba U de Mann-Whitney en caso contrario. Las diferencias en más de dos grupos, se estudia con ANOVA de un factor, con la prueba de Bonferroni como test de comparaciones múltiples en caso de normalidad y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis en caso contrario.

Para estimar la correlación entre variables cuantitativas, se usó el test de correlación de Pearson para las variables normales y la correlación de Spearman para las no normales.

7.2.3 Análisis multivariante

Se realizaron cuatro modelos de regresión lineal múltiple con las variables Z-score de DMO ajustado a la talla, P1NP, CTx y el cociente P1NP/CTx. Estas variables se consideraron como dependientes, con el objetivo de poder identificar las posibles variables independientes asociadas a ellas. Se comprobó la normalidad de las variables dependientes previamente.

Se incluyeron, como variables independientes, aquellas que mostraron un valor p inferior a 0,2 en el análisis bivariante y las que a priori podían tener relación con la variable principal por criterios clínicos.

La escala de las variables continuas fue valorada mediante la prueba de Box Tidwell y se estudiaron las posibles interacciones que pudieron, a priori, tener sentido biológico.

Se identificaron como variables de confusión aquéllas que al ser eliminadas del modelo modificaron el coeficiente β de alguna de las variables restantes en más de un 20%. Las variables de confusión permanecieron en el modelo.

La colinealidad entre las variables independientes se valoró mediante el factor de inflación de la varianza. La normalidad y homocedasticidad de los residuos del modelo se analizaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y el diagrama de dispersión entre los residuos y los valores estimados, respectivamente. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizó la distancia de Cook.

El coeficiente de determinación corregido (R^2) se utilizó para valorar la bondad de ajuste.

La magnitud de la asociación entre las variables independientes del modelo y la variable dependiente se midió mediante los coeficientes de regresión y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD

Los datos han sido tratados de forma confidencial en todo momento dentro del entorno hospitalario por personal médico del propio hospital. La base de datos construida con los datos de los pacientes se mantuvo en todo momento en el hospital con carácter confidencial, para lo cual se estableció una contraseña de acceso al mismo (conocida sólo por personal médico de Reumatología pediátrica) y se disociaron los datos clínicos de los identificativos

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las “PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS” preparadas por el consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud

PACIENTES Y MÉTODOS

(OMS): Ginebra 2002; se encuentran disponibles en castellano en http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas_Eticas_Internac.pdf. Además, se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica según las cuales este tipo de estudios deben someterse a revisión por un comité independiente. Por ello, el presente estudio contó con una evaluación positiva del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Regional Universitario de Málaga (apéndice 8) y todos los participantes firmaron su consentimiento por escrito.

RESULTADOS

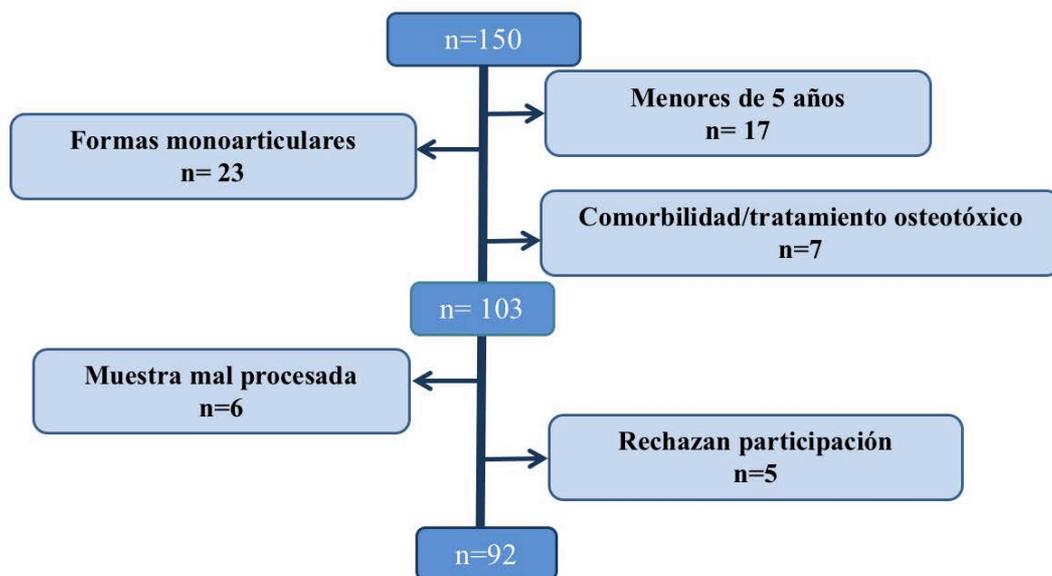


UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

RESULTADOS

Desde el 1 de septiembre de 2014 hasta el 30 de abril de 2015 se reclutaron de forma prospectiva un total de 96 pacientes para el estudio, de los cuales se incluyeron finalmente 92. Una vez recogidas todas las muestras, en 6 de ellas comprobamos que no se había extraído muestra suficiente para llevar a cabo todas las determinaciones o bien se produjo algún error en el procesamiento de las mismas, por lo que fueron excluidas. La muestra inicial procedía de todos los pacientes en seguimiento por nuestra unidad con diagnóstico de AIJ. En la figura 6 podemos ver el flujo de inclusión/exclusión de niños en el estudio. Como puede verse, tras excluir las formas monoarticulares, los pacientes menores de 5 años y los que padecían otras enfermedades, se ofreció la participación en el estudio a 103 pacientes, de los cuales rechazaron 5. Por ello, finalmente se incluyeron 92 niños y adolescentes menores de 16 años.

Figura 6. Flujo de inclusión y exclusión de pacientes



1. **ESTUDIO DESCRIPTIVO**

1.1 **Características demográficas**

La muestra de pacientes con AIJ seleccionada presentaba una edad mediana algo superior a los 11 años, con un claro predominio de mujeres y el 70% se encontraban en estadio Tanner III o inferior (tabla 13).

Tabla 13. Características demográficas de los pacientes

VARIABLE	TOTAL (N= 92)
Sexo (Varón), n (%)	33 (35,8)
Edad en años, mediana (RIQ)	11,42 (8,58- 13,67)
Prepúber, n (%)	65 (70,65)

1.2 **Características clínicas**

- **Subtipos de AIJ:** Los pacientes incluidos pertenecían a diferentes categorías según la clasificación ILAR (tabla 14), siendo el subtipo más frecuente la AIJ oligoarticular persistente a la que pertenecen casi la mitad de los pacientes.

Tabla 14. Clasificación de los pacientes según la categoría de AIJ (ILAR)

SUBTIPO DE AIJ	N	%
Sistémica	10	10,9
Oligoarticular persistente	40	43,5
Oligoarticular extendida	13	14,1
Poliarticular FR positivo	2	2,2
Poliarticular FR negativo	19	20,7
Artritis relacionada con entesitis	5	5,4
Psoriásica	2	2,2
Indiferenciada	1	1,0
Total	92	100

FR: factor reumatoide

- **Actividad de la enfermedad** (tabla 15): Los pacientes con AIJ presentaron una mediana de tiempo de evolución de la enfermedad algo superior a 6 años, presentando actividad clínica durante un año de mediana aproximadamente. En el momento de realización del protocolo, en el 50% de niños la enfermedad se encontraba en remisión o inactividad con tratamiento, consiguiéndose esta situación sin tratamiento en algo más de un 20% de la muestra. Entre los que presentaban actividad de la enfermedad, en más del 80% ésta se localizaba a nivel articular y sólo en algo menos del 4,5% se apreció a nivel ocular.

Tabla 15. Características clínicas generales de la enfermedad

VARIABLE	TOTAL (N= 92)
Tiempo de evolución de la AIJ ¹ (años), mediana (RIQ)	6,12 (3,22-9,10)
Tiempo de actividad clínica ² (días), mediana (RIQ)	363,58 (231,00- 752,00)
FR +, n (%)	2 (2,2)
ANA +, n (%)	17 (18,5)
ANA título, media (ELISA) (±DE)	0,34 (0,36)
Uveítis, n (%)	18 (19,6)
Control de la enfermedad	
Remisión/ inactividad sin tratamiento, n (%)	21 (22,8)
Remisión/ inactividad con tratamiento, n (%)	46 (50)
Activa, n (%)	25 (27,2)
Tipo de actividad	
Artritis, n (%)	21 (84,0)
Uveítis, n (%)	3 (12,0)
Ambas, n (%)	1 (4,0)

¹Tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de los síntomas de AIJ hasta la fecha de inclusión en el estudio ²Tiempo de actividad clínica: se calculó sumando la duración de los diferentes brotes de la enfermedad en los que se documentó actividad inflamatoria por los profesionales; ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide

Si valoramos el nivel de actividad global de la muestra mediante diferentes parámetros (tabla 16), objetivamos como la media de JADAS27 fue inferior a 2, lo que indica que los pacientes incluidos presentaban un bajo nivel de actividad. Este hecho se comprobó valorando la cifra media de reactantes de fase aguda, especialmente la mediana de PCR ultrasensible (PCRhs) que resulta ser < 1 mg/l. La afectación clínica más frecuente fue la de una única articulación tumefacta/limitada.

Tabla 16. Parámetros relacionados con la actividad de la enfermedad

VARIABLE	TOTAL (N=92)
EVA médico (1-10 cm), media (\pm DE)	0,70 (1,43)
EVA paciente/padres (1-10 cm) media (\pm DE)	0,76 (1,69)
NAT (0 - 27), mediana (RIQ)	0,0 (0,0-0,0)
NAT=1, n (%)	10,0 (10,7)
NAL (0 - 27), mediana (RIQ)	0,0 (0,0-0,0)
NAL=1, n (%)	7,0 (7,6)
NAD (0 - 27), mediana (RIQ)	0,0 (0,0-0,0)
NAD=1, n (%)	3,0 (3,3)
PCR (mg/l), mediana (RIQ)	2,9 (2,9-2,9)
PCRhs (mg/l), mediana (RIQ)	0,47 (0,15-1,76)
VSG (mm/h), mediana (RIQ)	6,0 (3,5-10,5)
JADAS27, media (\pm DE)	1,92 (4,09)
CHAQ, media (\pm DE)	0,16 (0,32)

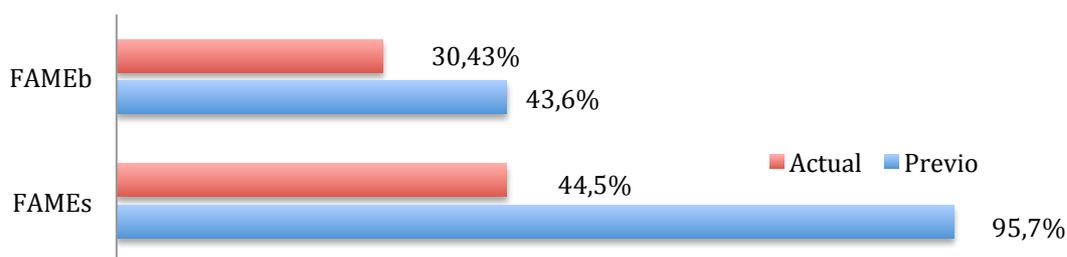
EVA: Evaluación visual analógica; PCR: Proteína C Reactiva; PCRhs: Proteína C Reactiva ultrasensible; VSG: Velocidad de sedimentación globular; NAT: N° Articulaciones tumefactas, NAL: N° Articulaciones limitadas; NAD: N° Articulaciones dolorosas; JADAS 27: Score actividad de la enfermedad (AIJ) sobre 27 articulaciones; CHAQ: Cuestionario de evaluación de discapacidad adaptado a la infancia

1.3 Características relacionadas con el tratamiento

En relación al tratamiento recibido por los pacientes (figura 7), casi todos recibieron FAMEs en algún momento de su evolución, siendo metotrexato el más usado (98,8%), mientras que los FAMEb se indicaron en algo más del 40% de casos.

En el momento de la realización del estudio, el empleo de metotrexato se redujo a menos de la mitad de los pacientes y el de fármacos biológicos a un tercio de ellos. Las dianas terapéuticas más usadas fueron los anti-TNF α , seguidos de los anti-IL-1 y anti-IL-6. El tiempo de exposición a estos fármacos se recoge en la tabla 17.

Figura 7. Tratamiento con FAME



FAMEs: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico

Tabla 17. Características del tratamiento con FAME

VARIABLE	TOTAL (N=92)
Tratamiento actual	
FAMEs actual, n (%)	41 (44,50)
FAMEb actual, n (%)	28 (30,43)
Tipo FAMEb	
Anti IL-1, n (%)	5 (17,9)
Anti IL-6, n (%)	2 (7,1)
Anti TNF- α , n (%)	21 (75)
Duración del tratamiento	
Duración FAMEs (meses), mediana (RIQ)	36,5 (18,5 – 64,75)
Duración FAMEb (meses), mediana (RIQ)	34,5 (14,75 – 43,75)
Duración total FAME (meses), mediana (RIQ)	46,0 (23,0-74,0)

FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FAMEs: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético; FAMEb: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico; IL - 1: Interleukina 1; IL - 6: Interleukina 6; TNF - α : Factor de necrosis tumoral α .

Del total de la muestra, 9 pacientes nunca recibieron corticoides sistémicos. Tanto la dosis media como la acumulada que recibieron el resto de pacientes, así como la duración de dicho tratamiento se recogen en la tabla 18.

Tabla 18. Dosis y duración del tratamiento con corticoides sistémicos

VARIABLE	TOTAL (N=81)
Edad de inicio CTCs (años), mediana (RIQ)	5,13 (2,41 – 8,54)
Dosis total de CTCs recibida (mg de prednisona*), mediana (RIQ)	52,77 (16,38- 238,08)
Dosis CTCs durante los brotes (mg de prednisona*/kg/día), mediana (RIQ)	0,33 (0,20-1,53)
Dosis acumulada (mg de prednisona*/kg/día) desde el debut, mediana (RIQ)	0,01 (0,01-0,04)
Dosis acumulada (mg de prednisona*/kg/día) desde el nacimiento, mediana (RIQ)	0,01 (0,01-0,02)
Tiempo total con CTCs (días), mediana (RIQ)	117,5 (51,25 – 159,75)
Tiempo desde la última dosis de CTCs recibida hasta DXA (días), mediana (RIQ)	815,5 (268,5 – 1275,0)

CTCs: corticoides sistémicos; DXA: Absorciometría dual de doble energía

**Mg de prednisona o dosis equivalente*

1.4 Características relacionadas con el metabolismo óseo

1.4.1. **Medidas antropométricas y composición corporal.**

Si observamos las variables antropométricas de la tabla 19, comprobamos cómo los percentiles medios de peso, talla e IMC de nuestra población se encontraban por debajo del percentil 50. El 20% de la muestra presentaba datos compatibles con desnutrición, y en torno al 3% de la misma obesidad. Sólo el 2% de la muestra presentaba talla inferior al percentil 3.

Tabla 19. Características antropométricas de la cohorte de pacientes con AIJ

VARIABLE	TOTAL (N=92)
Peso	
Mediana en kg (RIQ)	39,85 (25,88- 51,68)
Percentil, mediana (RIQ)	38 (20,75 - 62)
SDS, mediana (RIQ)	- 0,32 (-0,83 – 0,31)
Talla	
Mediana en cm (RIQ)	146,75 (18,75- 75,50)
Percentil, mediana (RIQ)	49,5 (17,75 – 75,50)
SDS, media (±DE)	- 0,04 (1,11)
TALLA BAJA, n (%)	2 (2,17)
IMC	
Mediana en kg/m2 (RIQ)	17,46 (15,42 -20,56)
Percentil, mediana (RIQ)	32 (17,75-65,00)
SDS, mediana (RIQ)	- 0,49 (-0,96 -0,39)
OBESIDAD, n (%)	3 (3,3)
SOBREPESO, n (%)	12 (13,0)
Índice de Waterlow I (%), mediana (RIQ)	94,51 (84,58- 109,76)
Índice de Waterlow II (%), media (±DE)	99,64 (5,13)
Índice de Shukla (%), mediana (RIQ)	93,12 (85,10- 104,55)
DESNUTRICIÓN	
Leve, n (%)	16 (17,4)
Moderada, n (%)	3 (3,3)

IMC: índice de masa corporal; SDS: desviación estándar

Los resultados de masa ósea, masa grasa y masa magra, que fueron valorados mediante DXA, se encuentran recogidos en la tabla 20.

Tabla 20. Composición corporal valorada mediante DXA.

VARIABLE	TOTAL (N=92)
Z-score de DMO, media (\pm DE)	0,054 (1,05)
Z-score DMO ajustado por talla, media (\pm DE)	0,04 (0,94)
CMO (g/cm^2), media (\pm DE)	0,94 (0,12)
CMO ajustado a talla (g/cm^2), mediana (RIQ)	1,13 (0,37- 1,71)
BDMOec, n (%)	2 (2,2)
Masa grasa (kg), mediana (RIQ)	27,37 (19,20- 33,41)
IMG (kg/m^2), mediana (RIQ)	4,43 (2,93- 6,71)
Masa magra (kg), media (\pm DE)	27,38 (9,56)
IMM (kg/m^2), mediana (RIQ)	12,41 (11,37- 13,47)

DMO: Densidad mineral ósea; CMO: Contenido mineral óseo; BDMOec: baja densidad mineral ósea para la edad cronológica;; IMG: índice de masa grasa; IMM: índice de masa magra.

1.4.2 Metabolismo fosfocálcico

Los valores de los iones y hormonas implicados en el metabolismo fosfocálcico se recogen en la tabla 21. Las medias de DE de los marcadores del metabolismo óseo estudiados, P1NP y CTx, fueron de -0,03 y -0,59 respectivamente, es decir los valores medios de ambos marcadores fueron inferiores a los datos de referencia de niños sanos.

Si bien, los valores medios de vitamina D eran superiores al límite bajo de la normalidad, más del 30% de los pacientes presentaban déficit moderado de vitamina D. Ninguno presentó déficit grave.

Tabla 21. Parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico.

VARIABLE	TOTAL (N=92)
Calcio total (mg/dl), mediana (RIQ)	9,7 (9,3-10)
Fósforo (mg/dl), mediana (RIQ)	4,5 (4,2-4,8)
Magnesio (mg/dl), mediana (RIQ)	1,9 (1,8-2,1)
PTHi (pg/ml), mediana (RIQ)	35 (25-44,5)
P1NP	
Valor absoluto (ng/ml), media (±DE)	558,9 (282,5)
SDS, media (±DE)*	-0,03 (1,48)
CTx	
Valor absoluto (ng/ml), mediana (RIQ)	1,2 (1-1,5)
SDS, media (±DE)**	- 0,59 (0,53)
FA (UI/ml), media (±DE)	207,82 (72,44)
25-hidroxi-vitamina D ₃ (ng/ml), media (±DE)	33,7 (9,2)
Hipovitaminosis D	
Déficit moderado, n (%)	32 (34,8)

PTHi: Paratohormona intacta; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; SDS: Desviación estándar; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I; FA: Fosfatasa alcalina.

1.4.3. Actividad física y dieta.

Todos los pacientes realizaron una encuesta dietética de frecuencias (apéndice 6) y un cuestionario sobre hábitos de ejercicio físico (apéndice 5) tras la extracción analítica. Como podemos ver en la tabla 22, un 15% de los pacientes mantenían unos aportes diarios de calcio inferiores a los recomendados.

La puntuación media del PAQ-A y PAQ-C fue de 2,7 puntos, muy próxima al punto de corte establecido para diferenciar los niños activos de los no activos (320), y menos de la mitad de la muestra eran pacientes físicamente activos. Además, el número de horas que dedicaban a actividades sedentarias fue superior a 10 de lunes a viernes y a 13 durante los fines de semana.

Tabla 22. Hábitos dietéticos y actividad física

VARIABLE	TOTAL (N=92)
Aporte de calcio	
Diario (mg), mediana (RIQ)	1085 (630-1150)
Aporte inferior a la CDR por la edad, n (%)	14 (15,2)
PAQ-C/ PAQ-A	
Puntuación, media (±DE)	2,7 (0,64)
Pacientes activos físicamente, n (%)	44 (47,8)
Tiempo actividades sedentarias L-V (horas), media (±DE)	11,2 (6,8)
Tiempo actividades sedentarias L-V* (horas), media (±DE)	3,3 (1,9)
Tiempo actividades sedentarias S-D (horas), media (±DE)	13,1 (7,5)
Tiempo actividades sedentarias S-D* (horas), media (±DE)	4,0 (3,3)

CDR: Cantidad diaria recomendada; PAQ-C: Physical Activity Questionnaire for Children; PAQ-A: Physical Activity Questionnaire for Adolescents; L-V*: De lunes a viernes incluyendo sólo uso de televisión, teléfono móvil, ordenador y videojuegos; S-D*: Sábados y domingos incluyendo sólo uso de televisión, teléfono móvil, ordenador y videojuegos

1.4.4. Citoquinas proinflamatorias.

Como observamos en la tabla 23, la mayoría de nuestros pacientes presentaban unas cifras medias de citoquinas proinflamatorias inferiores al valor considerado como elevadas por el kit comercial empleado.

Tabla 23. Perfil de citoquinas proinflamatorias en pacientes con AIJ

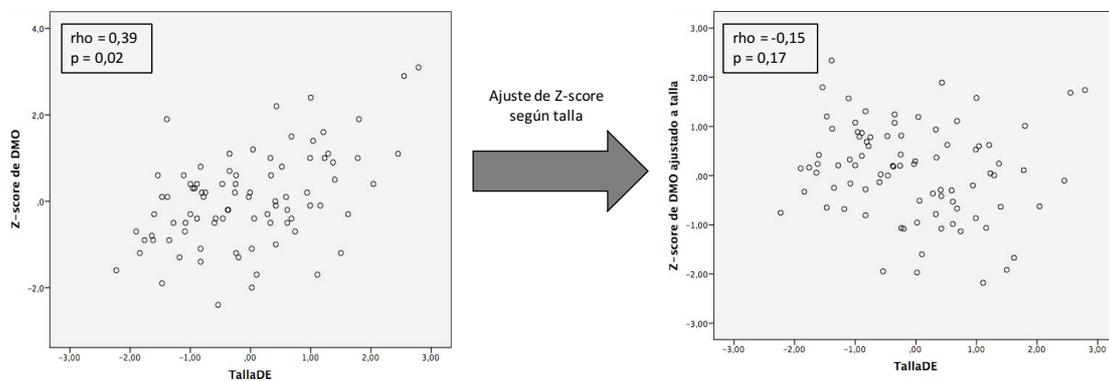
VARIABLE	TOTAL (N=84)
IL - 6 (pg/ml), mediana (RIC)	1,16 (0,7- 2,8)
IL - 6 (pg/ml) > 5,84, n (%)	16 (19)
TNF - α (pg/ml), mediana (RIC)	2,8 (1,9- 4,4)
TNF - α (pg/ml) > 8,1, n (%)	12 (14,3)

IL - 6: Interleukina 6; TNF - α : Factor de necrosis tumoral α .

2. ANÁLISIS BIVARIANTE

Para realizar el análisis bivalente, elegimos como variable óptima para la valoración de la DMO en el niño el Z-score de DMO ajustado a la talla según la fórmula propuesta por Zemel *et al*, pues si no se realizaba dicho ajuste se mantenía correlación significativa positiva entre el Z-score de DMO y la DE de talla (Figura 8).

Figura 8. Cambio de la relación del Z-score de DMO con la DE de talla tras ajuste por talla.

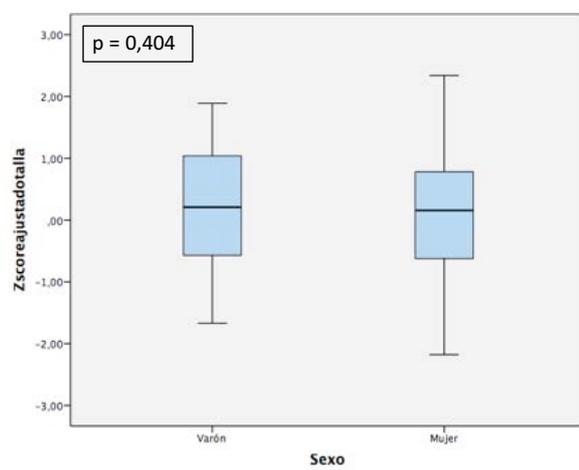


DMO: Densidad mineral ósea, DE: Desviación estándar

2.1 Relación entre la DMO y los MMO con las características demográficas

Como podemos apreciar en la figura 9, no se encontraron diferencias significativas en la DMO entre hombres y mujeres.

Figura 9. Diferencias Z-score de DMO ajustado para la talla según sexo



Sin embargo, tanto P1NP como CTx mostraron diferencias cercanas a la significación estadística, manteniendo ambas niveles superiores en los varones. La relación entre ambos marcadores fue similar en ambos sexos (tabla 24).

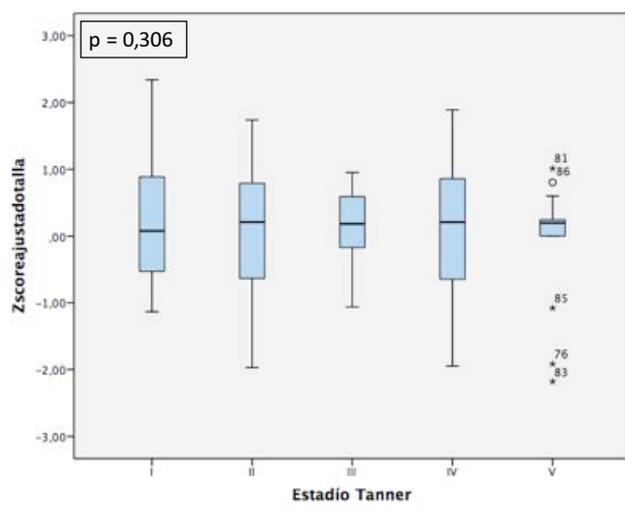
Tabla 24. Diferencias en MMO según sexo

VARIABLE	Varón	Mujer	p
P1NP (ng/ml), media (\pm DE)	649,7 (279,9)	527,0 (297,0)	0,070
CTx (ng/ml), mediana (RIQ)	1,35 (1,18-1,72)	1,17 (0,92- 1,43)	0,070
P1NP/CTx,	434,9 (102,3)	422,5 (170,5)	0,680

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

En cuanto al desarrollo puberal, el Z-score de DMO ajustado a la talla fue similar en los diferentes estadios (figura 10).

Figura 10. Diferencias en Z-score ajustado a talla según desarrollo puberal



No obstante, sí que se encontraron diferencias en los niveles de marcadores de metabolismo óseo, disminuyendo ambos de forma significativa tras completar el desarrollo sexual (estadio Tanner V), especialmente el P1NP, como se puede observar en la tabla 25.

Tabla 25. Diferencias de DMO y en niveles de MMO según desarrollo puberal

VARIABLE	Estadio Tanner I	Estadio Tanner II	Estadio Tanner III	Estadio Tanner IV	Estadio Tanner V	p
P1NP(ng/ml), mediana (RIQ)	505,5 (450,7- 583,8)	633,0 (511,8- 739,1)	770,4 (669,3- 860,2)	467,9 (196,6- 847,9)	346,1 (136,4- 512,0)	0,001
CTx (ng/ml), media (±DE)	1,18 (0,40)	1,48 (0,50)	1,60 (0,40)	1,31 (0,51)	0,99 (0,26)	0,07
P1NP/CTx, media (±DE)	457,3 (385,9-523,2)	422,6 (382,2-541,1)	448,0 (415,7- 610,4)	397,9 (234,2- 480,4)	281,4 (198,1- 479,0)	0,065

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

En la tabla 26, también podemos comprobar como ni el Z-score de DMO ajustado a talla ni el CTx se correlacionaron con la edad. El P1NP, sin embargo, mostró una correlación negativa cercana a la significación estadística.

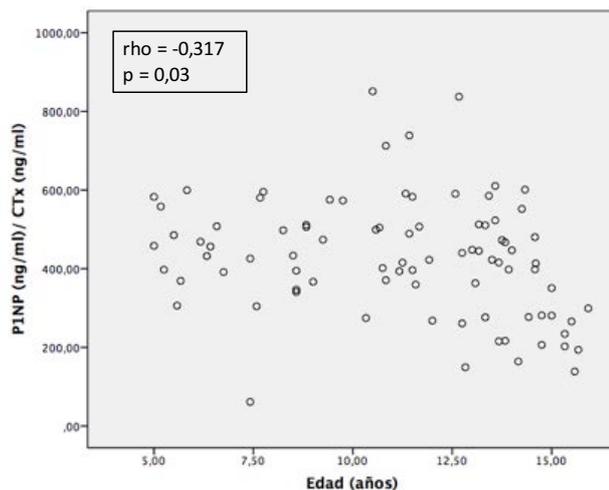
Tabla 26. Relación entre DMO y MMO y la edad

VARIABLE	Edad (años)	p
Z-score de DMO ajustado a talla	-0,082	0,432
P1NP (ng/ml)	-0,182	0,097
CTx (ng/ml)	-0,062	0,572

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

Es relevante destacar cómo la relación entre ambos marcadores se modifica significativamente en función de la edad, a favor del CTx (figura 11).

Figura 11. Correlación entre cociente de niveles plasmáticos P1NP/CTx y la edad



2.2 Relación entre la DMO y los MMO con las características de la enfermedad.

2.2.1 Subtipo de AIJ

Para realizar el análisis bivariante, se reagruparon los subtipos de AIJ según similitudes clínicas y filogenéticas. Así, la AIJ poliarticular y la oligoarticular extendida se analizaron de forma conjunta, y también la ARE y la AIJ psoriásica. Como se observa en la figura 12 no se hallaron diferencias en el Z-score de DMO ajustado a talla. Tampoco en los marcadores del metabolismo óseo, ni en la relación entre ellos (tabla 27).

Figura 12. Diferencias en Z-score de DMO ajustado para la talla según subtipo de AIJ

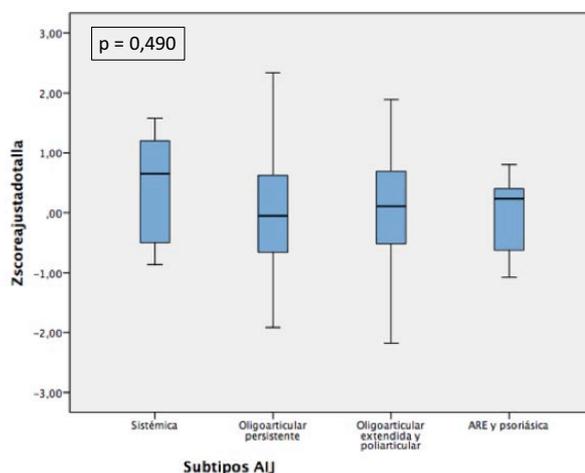


Tabla 27. DMO y MMO según subtipo de AIJ

VARIABLE	AIJs	AIJOp	AIJOe/AIJp	ARE/AIJps	p
P1NP (ng/ml),	639,3 (163,2)	522,6 (302,8)	551,8 (282,0)	717,5 (326,1)	0,256
CTx (ng/ml),	1,37(0,34)	1,23 (0,52)	1,29 (0,44)	1,40 (0,37)	0,708
P1NP/CTx,	470,2 (68,5)	409,9 (165,6)	413,7 (129,8)	500,8 (178,9)	0,277

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

2.2.2 Otras características clínicas

Tampoco se encontraron diferencias en ninguna de las variables principales en función del tiempo de evolución de la AIJ, el título máximo de ANA ni la puntuación CHAQ (tabla 28).

Tabla 28. Relación entre de DMO y MMO y tiempo de evolución de la enfermedad y CHAQ

VARIABLE	Años de evolución (p)	CHAQ (p)
Z-score ajustado a talla, media (±DE)	-0,11 (0,314)	0,097 (0,440)
P1NP (ng/ml)	0,028 (0,799)	-0,154 (0,222)
CTx (ng/ml)	0,092 (0,406)	-0,004 (0,976)
P1NP/CTx	-0,061 (0,579)	-0,220 (0,079)

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

- *Parámetros relacionados con la actividad inflamatoria*

No se hallaron diferencias en el Z-score de DMO ajustado a talla, niveles plasmáticos de P1NP y CTx ni en la relación entre ellos en función de la actividad inflamatoria valorada mediante criterios de Wallace (Figuras 13, 14, 15 y 16).

Figura 13. Diferencias de DMO según grado de actividad de la enfermedad

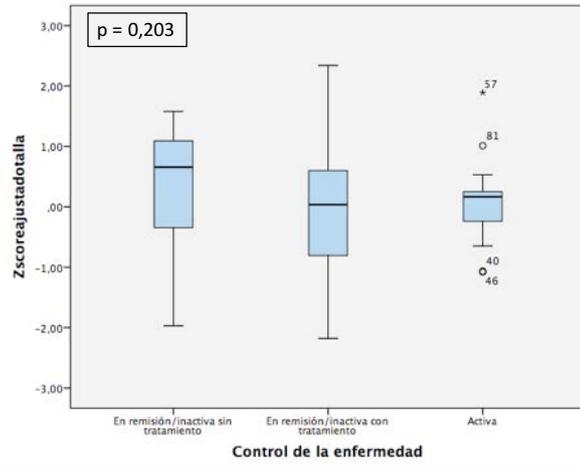


Figura 14. Diferencias en niveles plasmáticos de P1NP según grado de actividad de la enfermedad

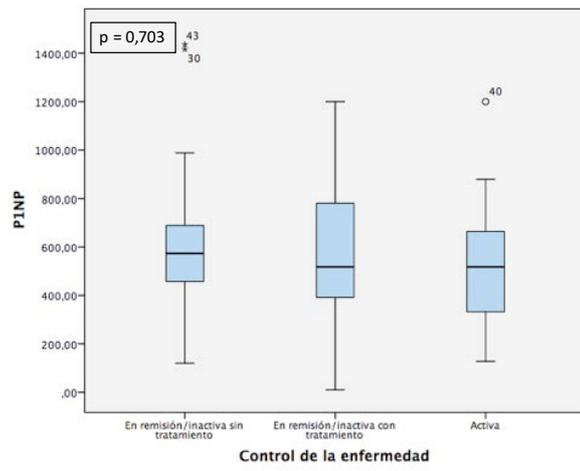


Figura 15. Diferencias en niveles plasmáticos de CTx según grado de actividad de la enfermedad

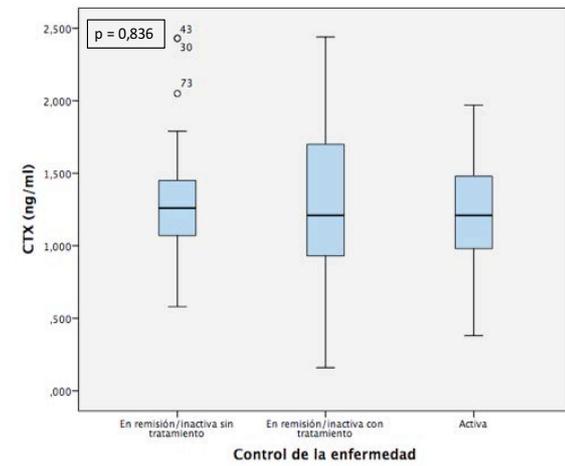
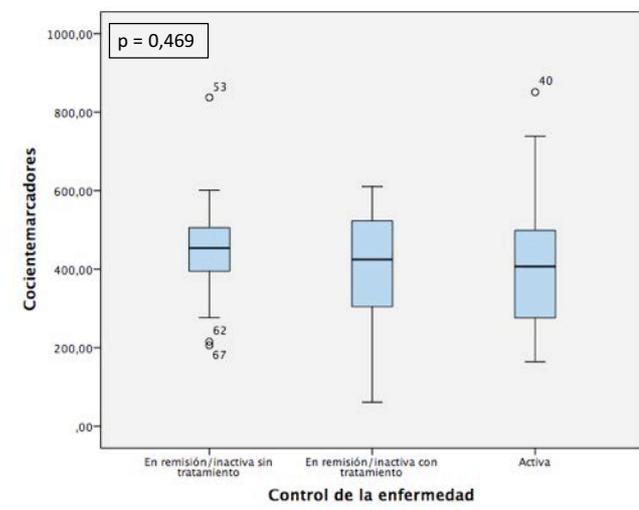


Figura 16. Diferencias en la relación entre P1NP y CTx según grado de actividad de la enfermedad



Como podemos observar en la tabla 29, el Z-score de DMO ajustado a la talla mostró una correlación negativa con la PCRhs y con el tiempo de actividad clínica, éste último muy cercano a la significación estadística. Además, la relación entre P1NP y el CTx mostró correlación negativa significativa con la actividad inflamatoria medida mediante JADAS27 (tabla 29).

Tabla 29. Relación entre DMO y MMO y parámetros de actividad inflamatoria

VARIABLE	Tiempo actividad clínica (días) (p)	EVA médico (p)	EVA paciente (o)	Nº articulaciones activas (p)	PCR (mg/l) (p)	PCRhs (mg/l) (p)	VSG (mm/h) (p)	JADAS 27 (p)
Z-SAT	-0,212 (0,052)	-0,004 (0,974)	0,157 (0,149)	-0,018 (0,867)	-0,089 (0,440)	-0,372 (< 0,001)	0,185 (0,115)	0,071 (0,517)
P1NP (ng/ml)	0,027 (0,806)	-0,121 (0,271)	-0,177 (0,108)	-0,035 (0,750)	-0,055 (0,639)	-0,148 (0,180)	-0,058 (0,627)	-0,186 (0,09)
CTx (ng/ml)	0,086 (0,440)	-0,018 (0,873)	-0,1 (0,363)	-0,006 (0,954)	-0,155 (0,183)	-0,118 (0,285)	-0,162 (0,174)	-0,054 (0,623)
P1NP/CTx	-0,092 (0,406)	-0,132 (0,233)	-0,225 (0,039)	-0,052 (0,641)	0,069 (0,557)	-0,079 (0,478)	0,068 (0,568)	-0,221 (0,044)

Z-SAT: Z-score de densidad mineral ósea ajustado a talla; DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

2.3 Relación entre la DMO y los MMO con los tratamientos recibidos.

- **Tratamiento con FAME**

No se hallaron diferencias en el Z-score de DMO ajustado a talla, ni en los marcadores de formación y resorción ósea, en función del tratamiento recibido previamente o en la actualidad con FAMEs o FAMEb (tablas 30, 31, 32, 33).

Tabla 30. Diferencias en DMO y niveles de MMO según tratamiento previo con FAMEs

VARIABLE	FAMEs previo	No FAMEs previo	p
Z-score de DMO ajustado a talla, media (\pm DE)	0,07 (0,96)	0,78 (0,36)	0,204
P1NP (ng/ml), mediana (RIQ)	536,3 (414,6-704,1)	474,8 (323,6-556,23)	0,292
CTx (ng/ml), media (\pm DE)	417,41 (141,77)	433,59 (158,11)	0,528
P1NP/CTx, mediana (RIQ)	424,23 (332,08 -510,79)	429,97 (254,23-531,18)	0,838

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

Tabla 31. Diferencias en DMO y niveles de MMO según tratamiento previo con FAMEb

VARIABLE	FAMEb previo	No FAMEb previo	p
Z-score de DMO ajustado a talla, media (\pm DE)	0,13 (1,00)	0,07 (0,94)	0,770
P1NP (ng/ml), mediana (RIQ)	583,4 (395,8- 764,3)	519,0 (439,4- 673,0)	0,776
CTx (ng/ml), mediana (RIQ)	1,21 (0,97- 1,53)	1,22 (0,97-1,51)	0,864
P1NP/CTx, media (\pm DE)	417,41 (141,77)	433,59 (158,12)	0,629

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

Tabla 32. Diferencias en DMO y niveles de MMO según tratamiento actual con FAMEs

VARIABLE	FAMEs actual	No FAMEs actual	p
Z-score de DMO ajustado a talla, media (\pm DE)	0,07 (0,96)	0,78 (0,36)	0,204
P1NP (ng/ml), mediana (RIQ)	477,5 (347,0- 731,6)	577,45 (451,93- 700,63)	0,119
CTx (ng/ml), mediana (RIQ)	1,19 (0,92-1,56)	1,29 (1,01- 1,51)	0,210
P1NP/CTx, mediana (RIQ)	393,5 (277,08- 512,73)	433,36 (391,50- 506,82)	0,857

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

Tabla 33. Diferencias en DMO y niveles de MMO según tratamiento actual con FAMEb

VARIABLE	FAMEb actual	No FAMEb actual	p
Z-score de DMO ajustado a talla, media (\pm DE)	-0,16 (0,97)	0,18 (0,94)	0,145
P1NP (ng/ml), mediana (RIQ)	596,5 (444,0- 841,7)	519,0 (409,6- 663,3)	0,328
CTx (ng/ml), mediana (RIQ)	1,3 (0,97- 1,72)	1,2 (0,97- 1,49)	0,341
P1NP/CTx, mediana (RIQ)	433,28 (363,21- 512,73)	425,83 (304,40- 510,54)	0,923

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

Tampoco se encontraron diferencias en función del tiempo de tratamiento con FAMEs, FAMEb, ni con FAME en general (tabla 34).

Tabla 34. Relación entre DMO y niveles de MMO con tiempo de tratamiento con FAME.

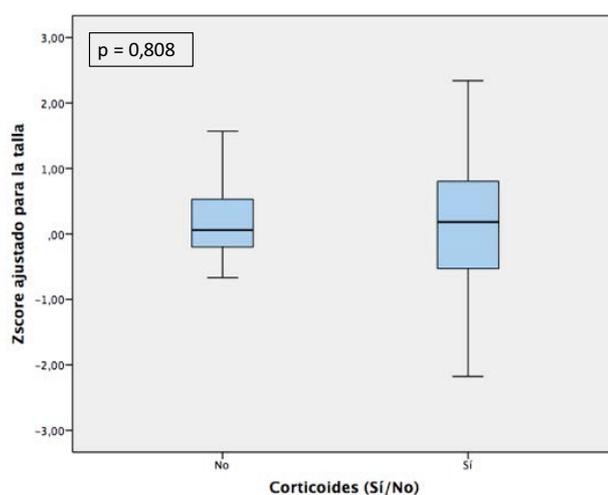
VARIABLE	Tiempo tratamiento FAMEs (meses) (p)	Tiempo tratamiento FAMEb (meses) (p)	Tiempo tratamiento FAME (p)
Z-score ajustado a talla	-0,096 (0,375)	0,062 (0,570)	-0,028 (0,793)
P1NP (ng/ml)	-0,023 (0,834)	0,036 (0,744)	-0,003 (0,977)
CTx (ng/ml)	0,084 (0,442)	-0,004 (0,973)	0,02 (0,878)
P1NP/CTx	-0,101 (0,353)	-0,027 (0,807)	-0,055 (0,615)

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I

• **Tratamiento corticoideo:**

No se encontraron diferencias en el Z-score de DMO ajustado para la talla en función de si los pacientes habían recibido o no corticoides sistémicos en algún momento de la evolución (figura 17).

Figura 17. Diferencias en DMO según el tratamiento con corticoides sistémicos



Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de P1NP ni de CTx según el tratamiento con corticoides sistémicos (figuras 18 y 19).

Figura 18. Diferencias en niveles de P1NP según el tratamiento con corticoides sistémicos

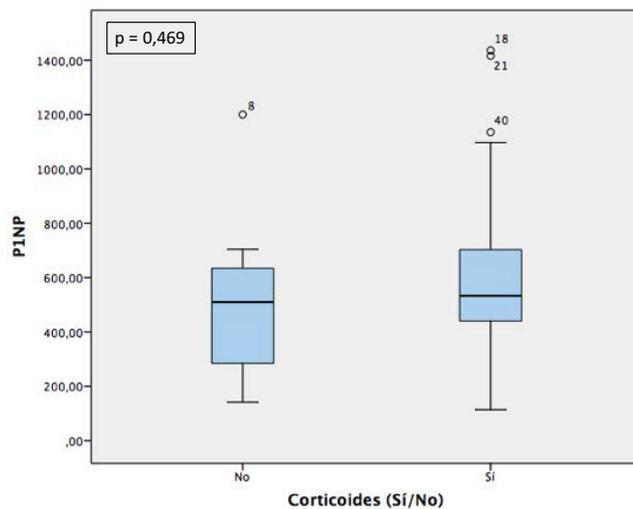
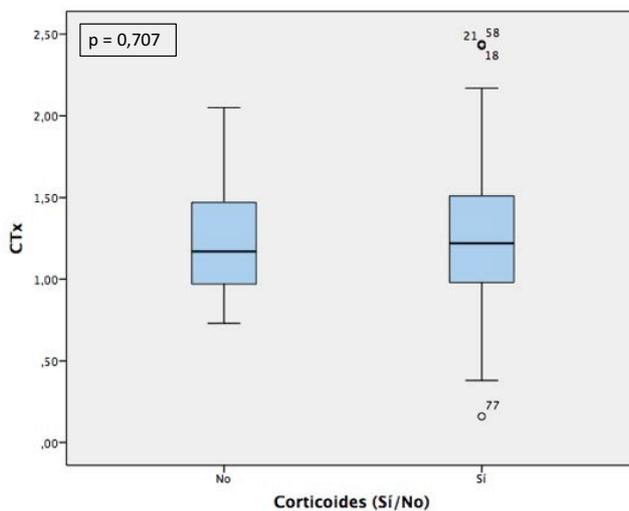
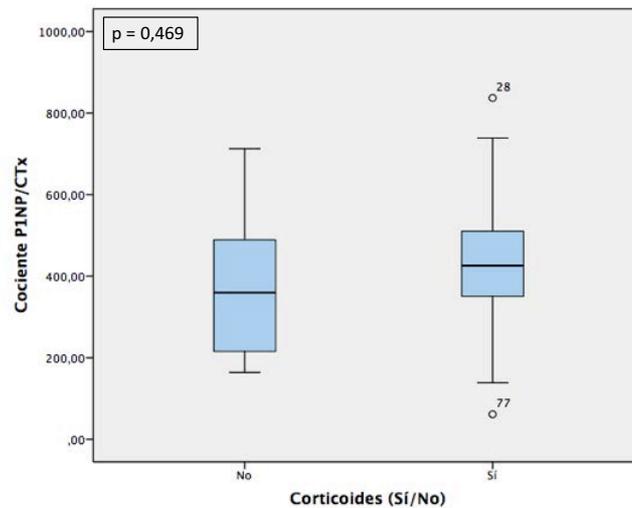


Figura 19. Diferencias en niveles de CTx según el tratamiento con corticoides sistémicos



Y la relación entre ambos marcadores no mostró diferencias en función de si los pacientes habían sido tratados o no con corticoides sistémicos en algún momento de la evolución de la enfermedad (figura 20).

Figura 20. Diferencias en la relación entre P1NP y CTx según el tratamiento con corticoides sistémicos



Como se puede observar en la tabla 35, se encontró una posible relación entre el nivel plasmático de CTx y la dosis media de prednisona recibida por día de tratamiento con los mismos, y entre el cociente P1NP/CTx y la dosis de corticoides recibida desde el nacimiento, aunque no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Tabla 35. Relación entre DMO y MMO con parámetros relacionados con la corticoterapia sistémica

VARIABLE	Z-SAT (p)	P1NP (ng/ml) (p)	CTx (ng/ml) (p)	P1NP/CTx (p)
Edad de inicio CTCs (años)	-0,079 (0,491)	-0,004 (0,970)	-0,032 (0,786)	-0,127 (0,274)
Dosis total de CTCs recibida (mg de prednisona)	0,038 (0,731)	-0,02 (0,858)	-0,068 (0,540)	0,076 (0,495)
Dosis CTCs por día de tratamiento (mg de prednisona/kg/día)	0,135 (0,243)	-0,162 (0,165)	0,192 (0,099)	-0,033 (0,780)
Dosis acumulada (mg de prednisona/kg/día) desde el debut	0,035 (0,748)	0,105 (0,343)	0,068 (0,541)	0,154 (0,163)
Dosis acumulada (mg de prednisona/kg/día) desde el nacimiento	-0,002 (0,984)	0,139 (0,211)	0,123 (0,266)	0,176 (0,111)
Tiempo total con CTCs (días)	-0,079 (0,472)	0,137 (0,218)	0,117 (0,293)	0,152 (0,170)
Tiempo desde la última dosis de CTCs recibida hasta DXA (días)	0,044 (0,700)	0,032 (0,784)	-0,07 (0,548)	0,020 (0,861)

Z-SAT: Z-score de densidad mineral ósea ajustado a talla; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I; CTCs: Corticoides sistémicos; DXA: Absorciometría dual de doble energía

2.4 Relación de la DMO y los MMO con las medidas antropométricas

La DMO valorada mediante Z-score de DMO ajustado a la talla mostró correlación positiva con la talla, aunque no con el percentil ni con la DE de la misma. Además, ambos marcadores y la relación entre ellos presentaron correlación positiva y estadísticamente significativa con la velocidad de crecimiento, como se puede observar en la tabla 36.

Tabla 36. Relación entre la DMO y los niveles de MMO con talla y velocidad de crecimiento.

VARIABLE	Z-SAT (p)	P1NP (ng/ml) (p)	CTx (ng/ml) (p)	P1NP/CTx (p)
Talla				
Total (cm)	0,335 (0,002)	-0,011 (0,923)	0,044 (0,688)	-0,042 (0,706)
Percentil de talla	-0,186 (0,087)	0,033 (0,769)	0,156 (0,156)	-0,069 (0,531)
SDS de talla	-0,143 (0,190)	0,079 (0,475)	0,159 (0,149)	-0,066 (0,549)
Velocidad de crecimiento				
Total (cm/año)	0,076 (0,494)	0,311(0,004)	0,270 (0,013)	0,279 (0,010)
Percentil de velocidad de crecimiento	-0,075 (0,495)	-0,024 (0,828)	-0,011 (0,923)	-0,077 (0,485)
SDS de velocidad de crecimiento	-0,094 (0,396)	-0,048 (0,663)	-0,036 (0,745)	-0,094 (0,394)

Z-SAT: Z-score de densidad mineral ósea ajustado a talla; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I; SDS: Desviación estándar.

El Z-score de DMO ajustado para la talla mostró correlación positiva con percentil y DE de peso, con el IMC, su percentil y su DE, con los índices de Waterloo I y Shukla y con el índice cintura/cadera. Además la relación P1NP/CTx se modificó a favor de la resorción a mayor peso corporal de forma significativa (tabla 37).

Tabla 37. Relación entre la DMO y los niveles de MMO con peso, IMC y otros índices nutricionales

VARIABLE	Z-SAT (p)	P1NP (ng/ml) (p)	CTx (ng/ml) (p)	P1NP/CTx (p)
Peso				
Total (kg)	-0,139 (0,202)	-0,093 (0,394)	0,052 (0,632)	-0,223 (0,039)
Percentil de peso	0,300 (0,005)	0,014 (0,896)	0,066 (0,546)	0,005 (0,965)
SDS de peso	0,325 (0,002)	-0,007 (0,950)	0,045 (0,687)	-0,043 (0,699)
IMC				
Total (kg/m ²)	0,325 (0,002)	-0,147 (0,182)	-0,031 (0,780)	-0,194 (0,077)
Percentil de IMC	0,497 (< 0,001)	-0,037 (0,739)	-0,031 (0,780)	-0,029 (0,792)
SDS de IMC	0,498 (< 0,001)	-0,035 (0,751)	-0,030 (0,783)	-0,025 (0,824)
Índice de Waterlow I (%)	0,467 (<0,001)	-0,037 (0,735)	-0,071 (0,513)	0,035 (0,749)
Índice de Waterlow II (%)	-0,100 (0,356)	0,049 (0,655)	0,126 (0,246)	-0,095 (0,382)
Índice de Shukla (%)	0,354 (0,001)	0,023 (0,833)	0,051 (0,642)	0,050 (0,645)
Perímetro caderas (cm)	0,069 (0,530)	-0,031 (0,781)	0,066 (0,552)	-0,187 (0,088)
Perímetro abdominal (cm)	0,163 (0,133)	0,024 (0,826)	0,133 (0,306)	-0,127 (0,251)
Cintura/cadera	0,217 (0,045)	0,115 (0,296)	0,072 (0,512)	0,171 (0,119)

Z-SAT: Z-score de densidad mineral ósea ajustado a talla; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I; SDS: Desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal.

No se observaron diferencias en las variables principales estudiadas según la presencia de talla baja (tabla 38).

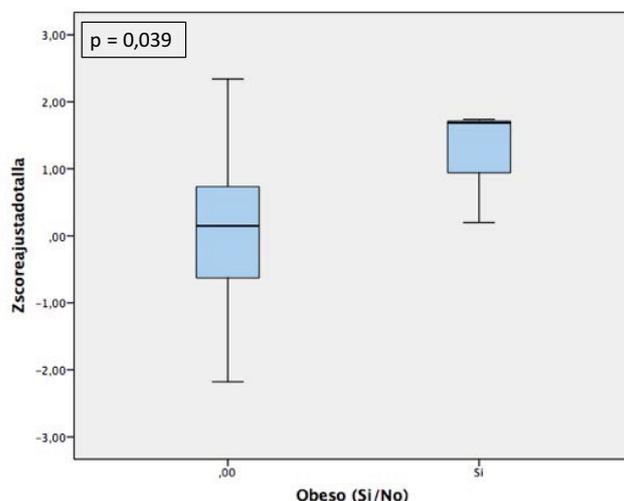
Tabla 38. Diferencias de DMO y MMO según la presencia de talla baja.

VARIABLE	Talla normal	Talla baja	p
Z-score de DMO ajustado a talla, media (±DE)	0,101 (0,96)	-0,304 (0,64)	0,246
P1NP (ng/ml), mediana (RIQ)	544,0 (395,8- 705,3)	468,7 (414,6- 468,7)	0,990
CTx (ng/ml), mediana (RIQ)	1,23 (0,97- 1,56)	1,13 (1,05- 1,13)	0,661
P1NP/CTx, mediana (RIQ)	429,6 (314,75-511,28)	413,46 (394,86- 413,46)	0,731

P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I.

El Z-score de DMO ajustado a la talla fue significativamente superior en el grupo de obesos en relación a los pacientes con normopeso (figura 21).

Figura 21. Diferencias en DMO según presencia de obesidad



Sin embargo, esta diferencia no se halló en los MMO y tampoco en la relación entre ambos (figuras 22, 23 y 24).

Figura 22. Diferencias en niveles plasmáticos de P1NP según presencia de obesidad

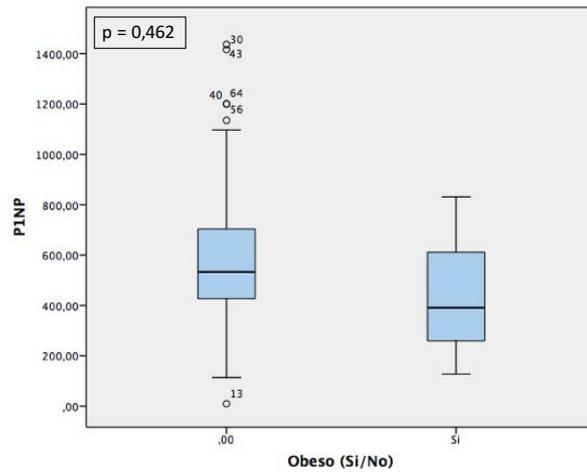


Figura 23. Diferencias en niveles plasmáticos de CTx según presencia de obesidad

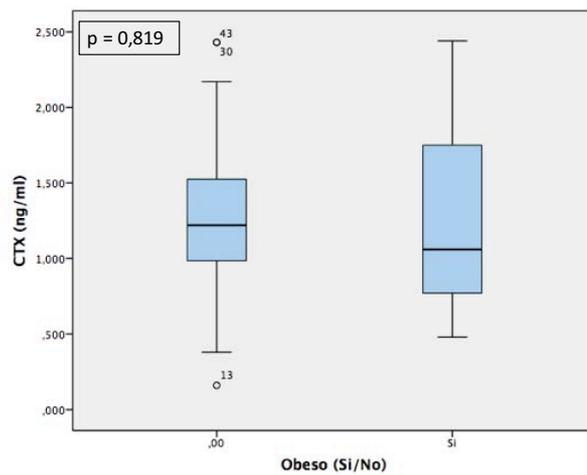
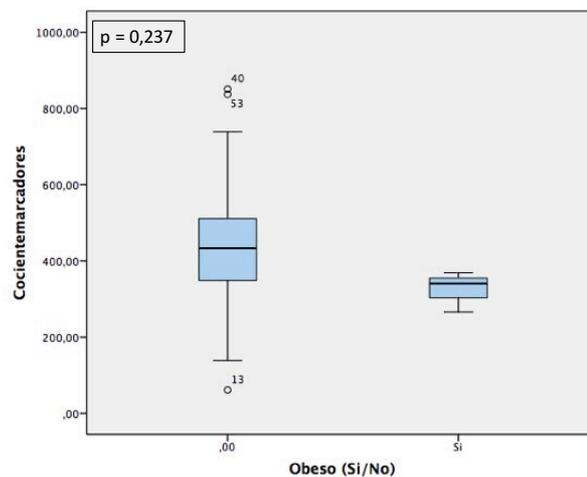
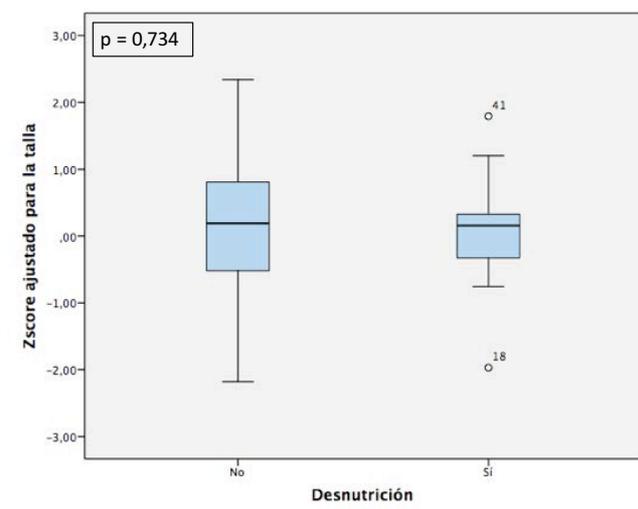


Figura 24. Diferencias en la relación entre P1NP y CTx según presencia de obesidad



Tampoco se hallaron diferencias en el Z-score de DMO ajustado para la talla en función de la presencia de desnutrición (figura 25).

Figura 25. Diferencias en DMO según presencia de desnutrición



Igualmente, no se obtuvieron diferencias significativas en los MMO ni se modificó su relación según la presencia de desnutrición (figuras 26, 27 y 28)

Figura 26. Diferencias en niveles plasmáticos de P1NP según presencia de desnutrición

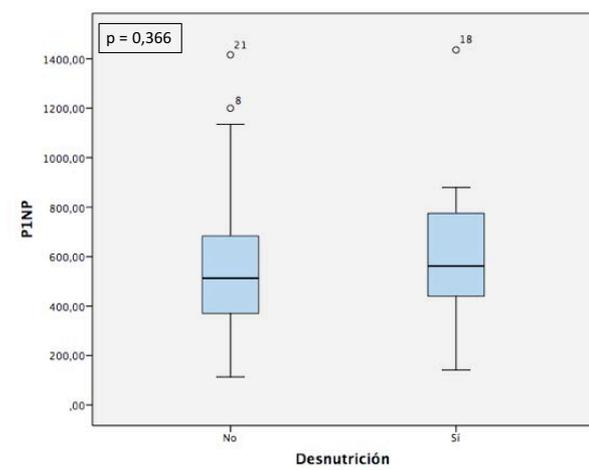


Figura 27. Diferencias en niveles plasmáticos de CTx según presencia de desnutrición

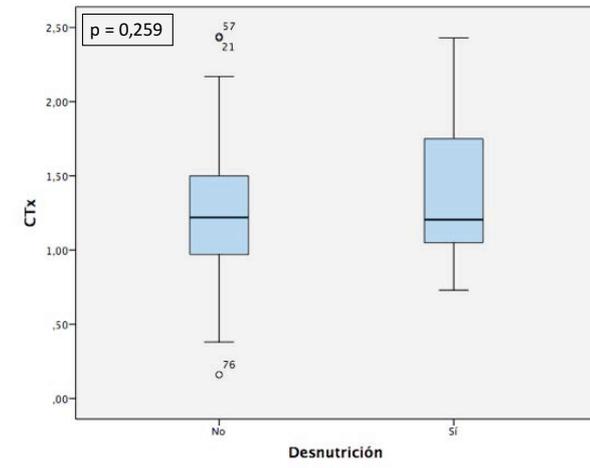
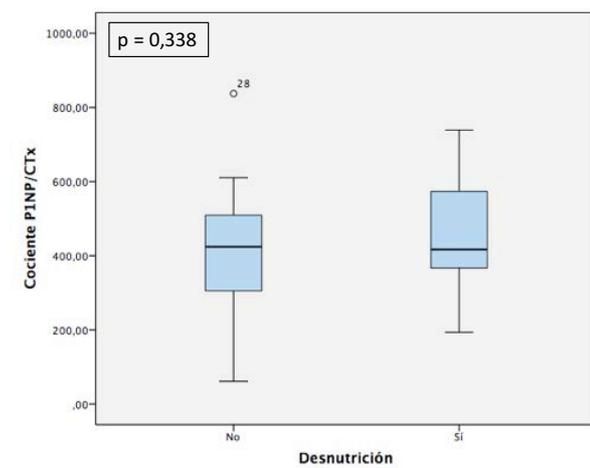


Figura 28. Diferencias en la relación entre P1NP y CTx según presencia de desnutrición



2.5 Relación entre DMO y MMO con la composición corporal

Como se puede comprobar en la tabla 39, el Z-score de DMO ajustado a talla presentó correlación positiva estadísticamente significativa no sólo con el CMO, como era de esperar, sino también con el IMG (figura 29) y el IMM (figura 30). Además el P1NP mostró correlación negativa con el CMO y positiva con el IMM, mientras que el cociente P1NP/CTx mostró correlación negativa con el IMM.

Tabla 39. Relación entre DMO y MMO con parámetros de composición corporal medidos mediante DXA

VARIABLE	Z-SAT (p)	P1NP (ng/ml) (p)	CTx (ng/ml) (p)	P1NP/CTx (p)
CMO (g/cm ²)	0,357 (0,001)	-0,108 (0,327)	-0,097 (0,379)	-0,318 (0,003)
CMO ajustado a talla (g/cm ²)	0,246 (0,023)	-0,224 (0,04)	-0,199 (0,069)	-0,002 (0,985)
Masa grasa (kg)	0,137 (0,211)	0,149 (0,169)	-0,001 (0,999)	-0,121 (0,267)
IMG (g/m ²)	0,215 (0,05)	-0,057 (0,602)	-0,034 (0,757)	-0,05 (0,650)
Masa magra (kg)	0,015 (0,895)	-0,09 (0,407)	0,063 (0,565)	-0,252 (0,019)
IMM (g/m ²)	0,392 (< 0,001)	0,392 (<0,001)	0,008 (0,940)	-0,251 (0,020)

Z-SAT: Z-score de densidad mineral ósea ajustado a talla; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I; CMO: Contenido mineral óseo; IMG: Índice de masa grasa; IMM: Índice de masa magra

Figura 29. Correlación entre el Z-score de DMO ajustado para la talla y el IMG

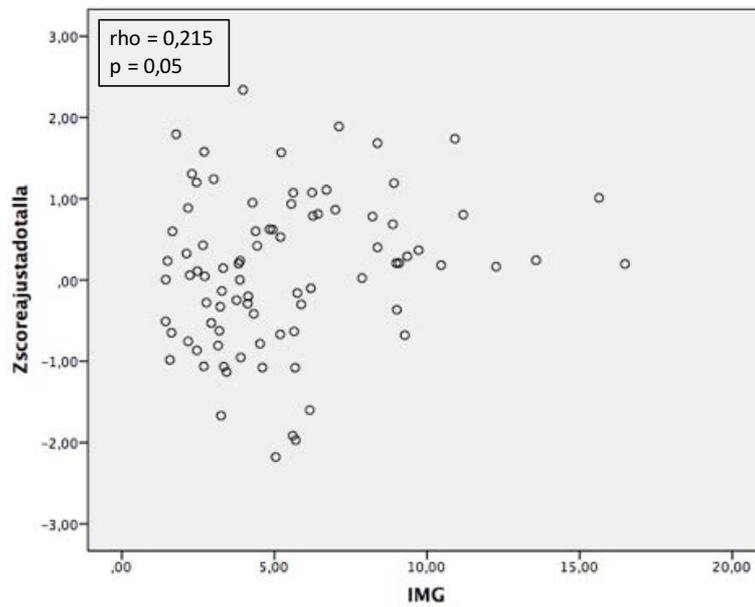
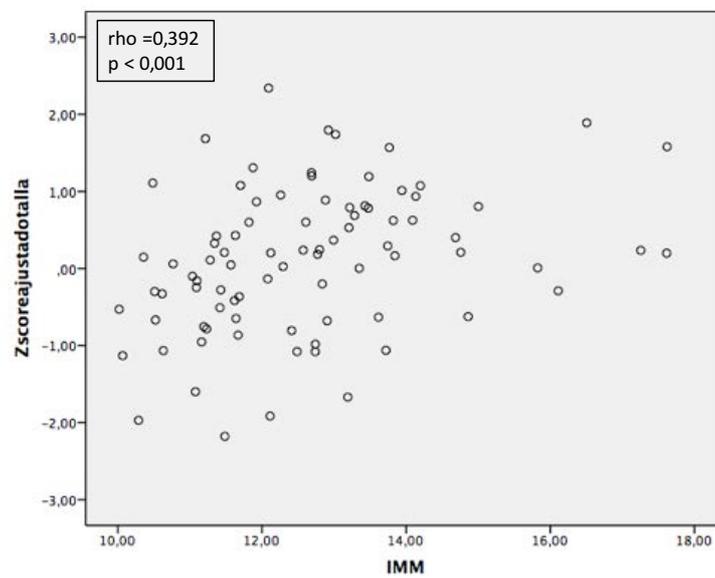


Figura 30. Correlación entre el Z-score de DMO ajustado para la talla y el IMM



2.6 Relación entre DMO y MMO con otros parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico.

La DMO valorada mediante Z-score de DMO ajustado a talla, presentó correlación negativa tanto con los niveles plasmáticos de P1NP como con los de CTx (tabla 40).

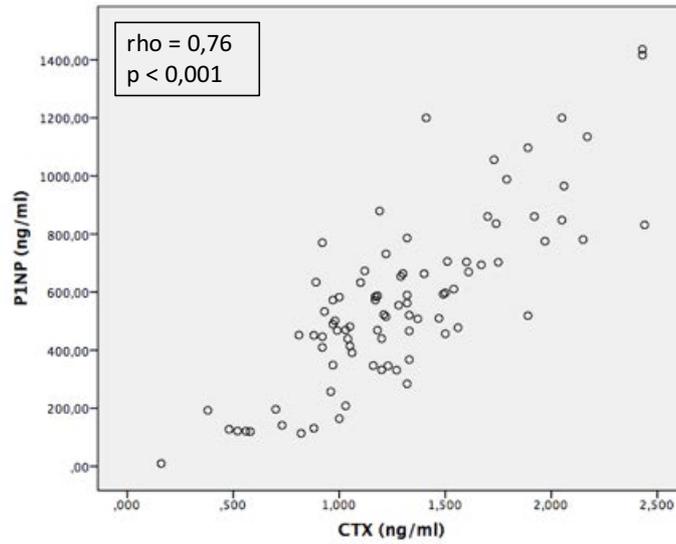
Tabla 40. Relación entre DMO y MMO y con otros parámetros analíticos del metabolismo fosfocálcico.

VARIABLE	Z-score de DMO ajustado a talla (p)	P1NP (ng/ml) (p)	CTx (ng/ml) (p)	P1NP/CTx (p)
Calcio total (mg/dl)	-0,187 (0,101)	-0,067 (0,566)	0,008 (0,942)	-0,134 (0,249)
Fósforo (mg/dl)	-0,052 (0,648)	0,347 (0,002)	0,330 (0,004)	0,214 (0,063)
Magnesio (mg/dl)	0,117 (0,294)	-0,078 (0,490)	-0,036 (0,752)	-0,054 (0,635)
PTHi (pg/ml)	-0,048 (0,662)	0,073 (0,510)	0,285 (0,009)	-0,195 (0,077)
FA (UI/ml)	-0,084 (0,466)	0,535 (<0,001)	0,475 (<0,001)	0,419 (<0,001)
25-hidroxi-vitamina D ₃ (ng/ml)	-0,043 (0,700)	0,034 (0,761)	0,095 (0,397)	0,025 (0,827)
P1NP (ng/ml)	0,225 (0,037)	-	0,760 (<0,001)	-
CTx (ng/ml)	-0,184 (0,09)	0,760 (<0,001)	-	-
P1NP/CTx	-0,067 (0,538)	-	-	-

DMO: Densidad mineral ósea; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I; PTHi: Paratohormona intacta.

Además ambos marcadores se correlacionaron positivamente entre ellos (tabla 40 y figura 31).

Figura 31. Correlación entre niveles plasmáticos de P1NP y de CTx



También ambos mostraron correlación positiva con la concentración de fósforo plasmático, sin que el cociente P1NP/CTx se modificara en relación con la misma (tabla 40 y figuras 32 y 33).

Figura 32. Correlación entre niveles plasmáticos de P1NP y fosforemia

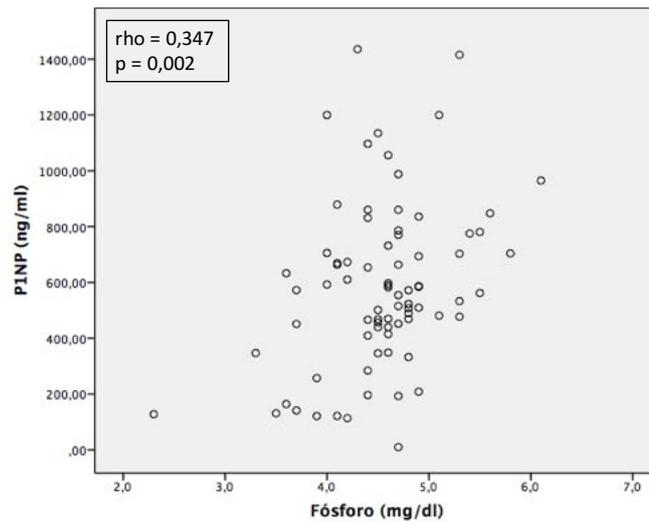
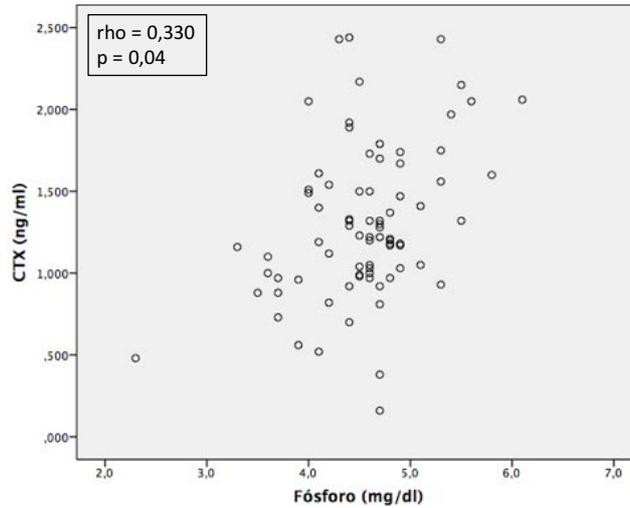


Figura 33. Correlación entre niveles plasmáticos de CTx y fosforemia



En cuanto a la relación de los MMO estudiados con la FA, su ascenso parecía asociarse más al de PINP (tabla 40 y figura 34) que al de CTx (tabla 40 y figura 35), pues el cociente entre ambos marcadores también mostró correlación positiva estadísticamente significativa con los niveles plasmáticos de FA (tabla 40 y figura 36).

Figura 34. Correlación entre niveles plasmáticos de PINP y de fosfatasa alcalina

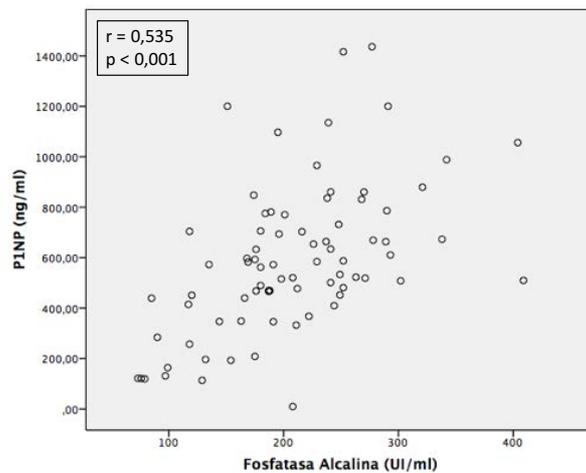


Figura 35. Correlación entre niveles plasmáticos de CTx y de fosfatasa alcalina

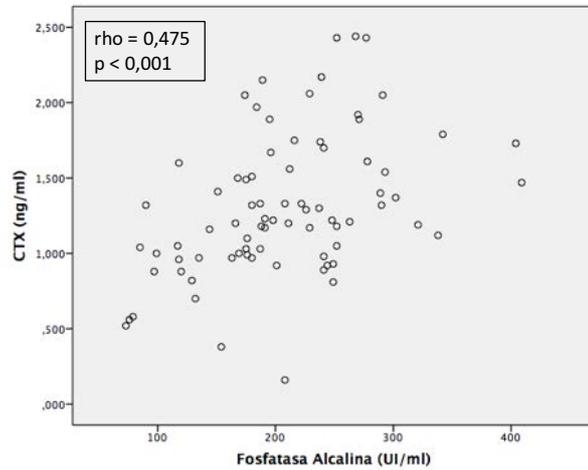
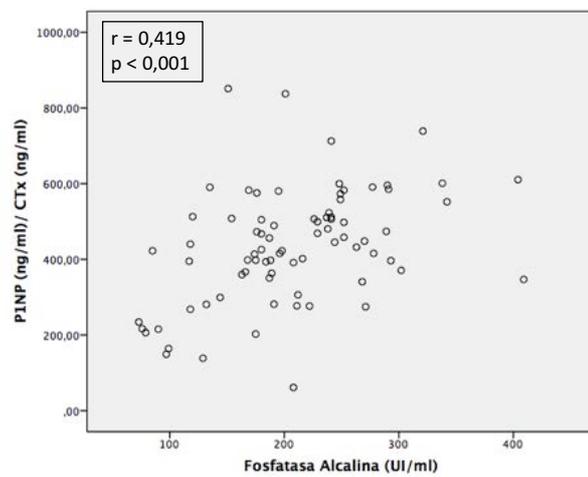
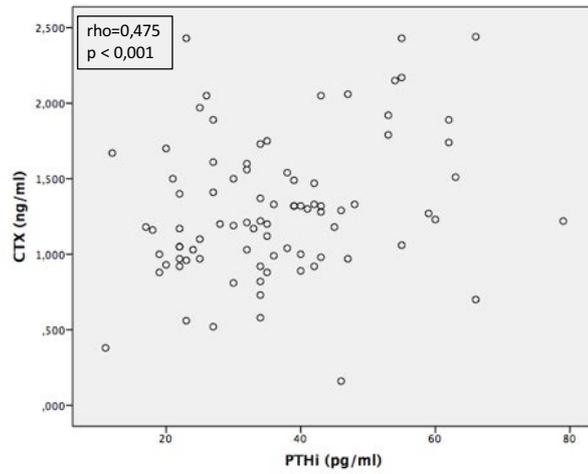


Figura 36. Correlación entre el cociente de los niveles plasmáticos de PINP/CTx y los de fosfatasa alcalina



Por otra parte, el único MMO que mostró relación significativa con la PTHi fue el CTx. Ambos se correlacionaron de forma positiva (tabla 40 y figura 37)

Figura 37. Correlación entre niveles plasmáticos de CTx y de PTHi



No se observaron diferencias en las principales variables estudiadas en función de la presencia de hipovitaminosis D (figuras 38, 39, 40 y 41).

Figura 38. Diferencias de DMO según la presencia de hipovitaminosis D

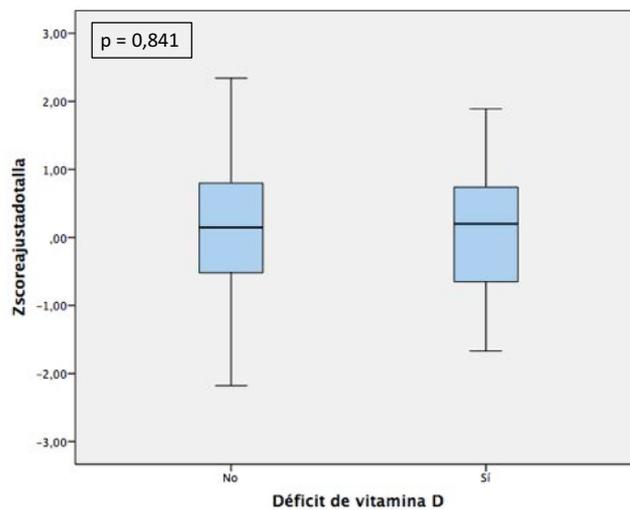


Figura 39. Diferencias en niveles plasmáticos de P1NP según la presencia de hipovitaminosis D

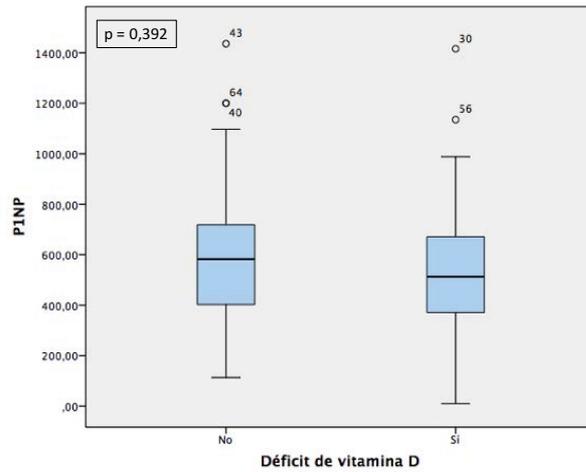


Figura 40. Diferencias en niveles plasmáticos de CTx según la presencia de hipovitaminosis D

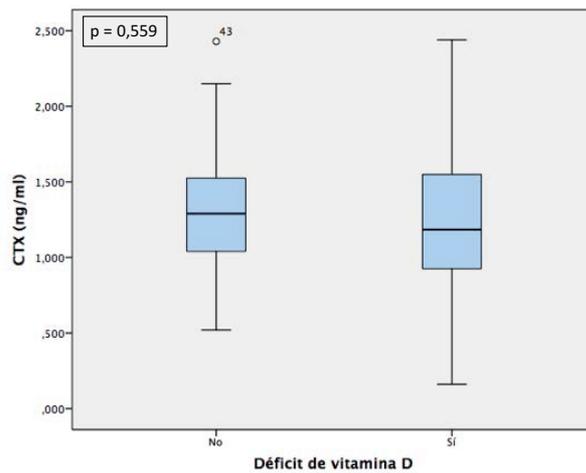
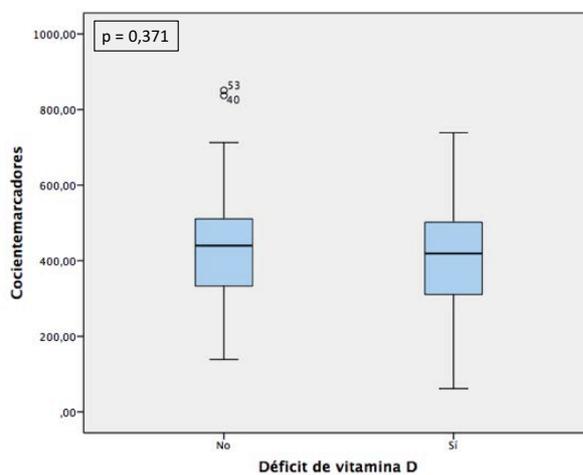


Figura 41. Diferencias en la relación entre P1NP y CTx según la presencia de hipovitaminosis D



2.7 Relación entre la DMO y los MMO con la actividad física y la dieta.

Como podemos observar en la tabla 41, ninguna de las variables principales estudiadas mostró correlación significativa con el aporte diario de calcio ni con la actividad física. Únicamente los marcadores del metabolismo óseo, tanto P1NP como CTx mostraron correlación negativa cercana a la significación estadística con las horas semanales dedicadas a actividades sedentarias.

Tabla 41. Relación entre la DMO y los MMO según hábitos dietéticos y actividad física.

VARIABLE	Z-SAT (p)	P1NP (ng/ml) (p)	CTx (ng/ml) (p)	P1NP/CTx (p)
Aporte de calcio (mg/día)	-0,059 (0,598)	-0,018 (0,876)	0,035 (0,762)	-0,068 (0,549)
Puntuación encuesta PAQ-C/PAQ-A	0,07 (0,948)	0,103 (0,366)	0,039 (0,732)	0,121 (0,289)
Actividad sedentaria (horas/semana)	-0,007 (0,950)	-0,195 (0,084)	-0,191 (0,090)	-0,141 (0,211)

Z-SAT: Z-score de densidad mineral ósea ajustado a talla; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I; PAQ-C: Physical Activity Questionnaire for Children; PAQ-A: Physical Activity Questionnaire for Adolescents.

Tampoco encontramos en las principales variables estudiadas diferencias en función del aporte adecuado o inadecuado de calcio diario (figuras 42, 43, 44 y 45).

Figura 42. DMO según presencia de un adecuado aporte de calcio

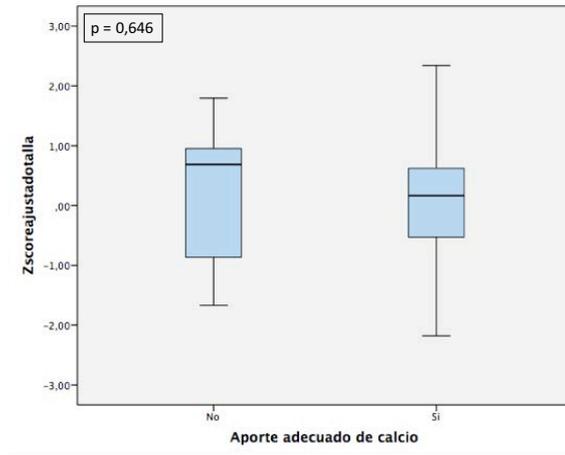


Figura 43. Niveles plasmáticos de P1NP según presencia de un adecuado aporte de calcio

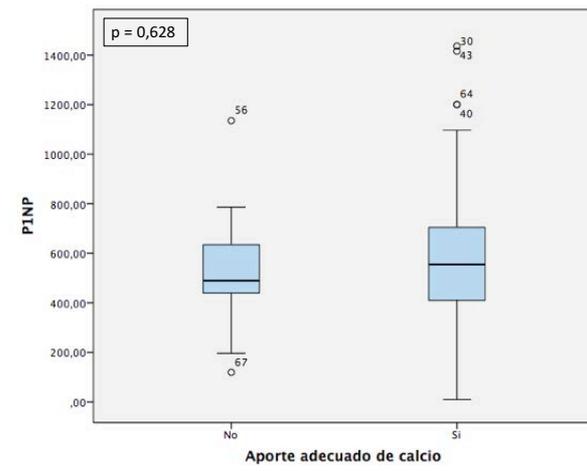


Figura 44. Niveles plasmáticos de CTx según presencia de un adecuado aporte de calcio

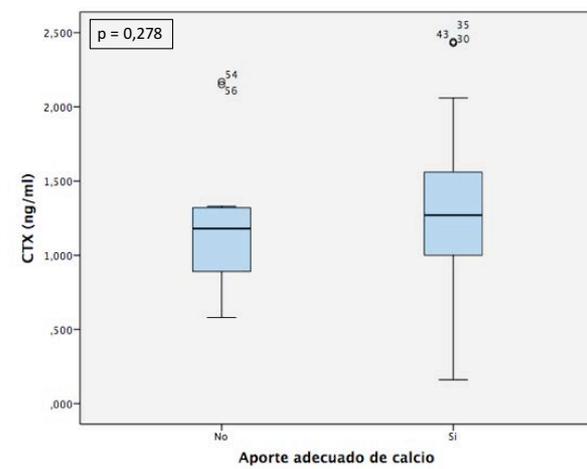
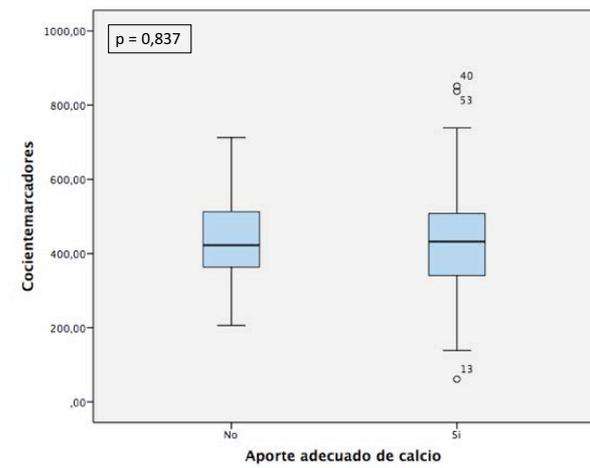


Figura 45. Relación entre P1NP y CTx según presencia de un adecuado aporte de calcio



2.8 Relación entre la DMO y los MMO con las citoquinas proinflamatorias.

Tanto el P1NP como CTx se correlacionaron positivamente de forma significativa con el TNF- α , y la relación entre ambos, también de forma positiva, con los niveles plasmáticos de IL-6 (tabla 42).

Tabla 42. Relación entre DMO y MMO con niveles de adipokinas y citoquinas proinflamatorias.

VARIABLE	Z-SAT (p)	P1NP (ng/ml) (p)	CTx (ng/ml) (p)	P1NP/CTx (p)
IL - 6 (pg/ml)	0,247 (0,220)	-0,133 (0,228)	-0,077 (0,487)	0,189 (0,085)
TNF - α (pg/ml)	0,043 (0,694)	0,282 (0,009)	0,286 (0,008)	-0,126 (0,252)

Z-SAT: Z-score de densidad mineral ósea ajustado a talla; P1NP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I ; CTx: Telopéptido carboxilo-terminal de colágeno tipo I; IL-6: Interleuquina 6; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.

3. ESTIMACIÓN DE LAS PREVALENCIAS POBLACIONALES DE bDMOec Y OTROS FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS.

Teniendo en cuenta la prevalencia de bDMOec y de otros factores de riesgo modificables o parcialmente modificables de osteoporosis en nuestra muestra se estimó su prevalencia poblacional (tabla 43).

Aunque la prevalencia de bDMOec fue baja (inferior al 5,5%), encontramos prevalencias elevadas de otros factores de riesgo de osteoporosis. Más del 80% de los pacientes habían recibido corticoterapia sistémica en algún momento de la evolución y en torno al 50% eran físicamente inactivos. Además alrededor de un tercio de los pacientes mantenía niveles de 25-hidroxi-vitamina D3 por debajo de los límites óptimos y entre el 8 y 22% no recibían el aporte de calcio diario mínimo recomendado (tabla 42).

Tabla 43. Estimación de la prevalencia poblacional de bDMOec y otros factores de riesgo de osteoporosis

VARIABLE	Prevalencia muestral, n (%)	Prevalencia poblacional (IC 95%)
bDMOec	2 (2,2)	0,0 - 5,2
Aporte cálcico insuficiente	14 (15,2)	7,9-22,5
Desnutrición *1	19 (20,7)	12,4-29,0
* 2	20 (21,7)	13,3- 30,1
Hipovitaminosis D	32 (34,8)	25,1-44,5
Inactividad física	48 (52,2)	42,0-62,4
Corticoterapia sistémica	81 (88)	81,4-94,6
Corticoterapia sistémica actual	2 (2,2)	0,0 – 5,2

**1 Waterlow 2 inferior a 95% *2 Indice Nutricional de Shukla inferior a 85%; IC: Intervalo de confianza; bDMOec: Baja densidad mineral ósea para la edad cronológica.*

4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Finalmente, se realizaron cuatro modelos de análisis multivariante mediante regresión lineal. Utilizamos como variables principales la DMO valorada mediante Z-score de DMO ajustado a talla, los niveles plasmáticos de P1NP y de CTx y la relación entre ambos marcadores, respectivamente.

Con el primer análisis pretendíamos valorar qué factores se relacionan con la DMO a largo plazo, con los otros tres queríamos dilucidar qué elementos influyen el remodelado y el modelado óseo en un momento concreto.

Las variables que se incluyeron en los 4 modelos realizados fueron:

- **MODELO Z-SCORE DE DMO AJUSTADO A TALLA:**

- VARIABLE DEPENDIENTE: Z-score de DMO ajustado a talla
- VARIABLES INDEPENDIENTES: Sexo, edad (años), púber (sí/no), IMCp, IMG (kg/m²); IMM (kg/m²); aporte diario de calcio (mg/día); puntuación encuesta PAQ-C/PAQ-A; subtipo AIJ; tiempo de evolución de la enfermedad (años), tiempo de actividad clínica de la enfermedad (días); PCRhs (mg/l); VSG (mm/h); nivel plasmático de P1NP (ng/ml); 25hidroxivitamina D3 plasmática (ng/ml); tratamiento con corticoides sistémicos (sí/no); dosis media de prednisona desde el nacimiento (mg/kg/día); tratamiento con FAMEs (sí/no); tratamiento con FAMEb (sí/no)

- **MODELO P1NP:**

- VARIABLE DEPENDIENTE: P1NP (ng/ml)
- VARIABLES INDEPENDIENTES: Sexo, edad (años), púber (sí/no), velocidad de crecimiento (cm/año), EVA paciente, PCRhs (mg/l), JADAS27, tratamiento actual con FAMEs, dosis media de prednisona por día de tratamiento con corticoides

(mg/kg/día), IMC (kg/m^2), Z-score de DMO ajustado a la talla, masa grasa (kg), IMM (kg/m^2), fósforo (mg/dl), FA (UI/ml), CTx (ng/ml), tiempo dedicado a actividades sedentarias (horas/semana), TNF α (pg/ml).

- **MODELO CTx:**

- VARIABLE DEPENDIENTE: CTx (ng/ml)

- VARIABLES INDEPENDIENTES: Sexo, púber (sí/no), VSG (mm/h), PCR (mg/l), dosis media de corticoides por día de tratamiento con los mismos (mg/kg/día), SDS talla, velocidad de crecimiento (cm/año), Z-score de DMO ajustado a la talla, fósforo (mg/dl), PTHi (pg/ml) FA (UI/ml), P1NP (ng/ml), tiempo dedicado a actividades sedentarias (horas/semana), TNF α (pg/ml).

- **MODELO P1NP/CTx:**

- VARIABLE DEPENDIENTE: P1NP/CTx

- VARIABLES INDEPENDIENTES: Púber (sí/no), edad (años), CHAQ, EVA paciente, JADAS27, dosis media de corticoides recibida desde el debut (mg/kg/día), dosis media de corticoides recibida desde el nacimiento (mg/kg/día), duración del tratamiento corticoideo (días), peso (kg), velocidad de crecimiento (cm/año), IMC (kg/m^2), perímetro de caderas (cm), índice cintura/cadera, IMM (kg/m^2), PTHi (pg/ml), FA (UI/ml), IL-6 (pg/ml).

Tabla 44. Análisis multivariante

	Coefficiente β	IC (95%)	R ²	p – valor
Z-score de DMO ajustada a talla			0,374	
Prepúber	-0,386	-0,833 a -0,061		0,09
Subtipo AIJ				
D₁ *	0,036	-0,528 a 0,6		0,9
D₂ *	-0,014	-0,377 a 0,349		0,939
D₃ *	-0,516	-1,206 a 0,175		0,141
Percentil de IMC	0,021	0,01 a 0,033		<0,001
IMM (g/m²)	0,000167	0,000038 a 0,000297		0,012
IMG (g/m²)	-0,000120	-0,00022 a -0,000021		0,018
P1NP (ng/ml)	0,000647	0,001253 a 0,000042		0,036
P1NP (ng/ml)			0,212	
Ln Velocidad de crecimiento (cm/año)	160,523	82,148 a 238,898		<0,001
Tiempo actividad sedentaria (horas/semana)	- 1,199	-1,809 a -0,074		0,049
PCRhs	-10,533	-27,327 a -3,291		0,05
Z-score de DMO ajustado a talla	74,228	138,867 a 9,590		0,025
CTx (ng/ml)			0,613	
Sexo femenino	-0,271	- 0,468 a -0,074		0,008
Velocidad de crecimiento (cm/año)	0,028	-0,011 a 0,066		0,14
Ln TNF α	0,089	0,028 a 0,149		0,005
PTHi	0,018	0,011 a 0,025		< 0,001
Tiempo actividad sedentaria (horas/semana)	-0,002	-0,004 a -0,0007		0,049
Ln Dosis CTCs por día de tratamiento (mg/kg/día de tratamiento)	0,139	0,2 a 0,078		<0,001
P1NP/CTx			0,352	
Velocidad de crecimiento (cm/año)	8,172	0,28 a 16,372		0,05
Dosis media de prednisona desde el nacimiento (mg/kg/día)	-160,221	-273,634 a -46,807		0,006

*D₁: Sistémica vs No sistémica *D₂: Oligoarticular extendida o poliarticular vs No oligoarticular extendida ni poliarticular *D₃: ARE y psoriásica vs No ARE ni psoriásica

Como podemos observar en la tabla 44, las variables independientes asociadas de forma significativa al Z-score de DMO ajustado para la talla fueron el percentil de IMC, el IMM, el IMG y el P1NP.

En cuanto a los MMO, el Z-score de DMO ajustado a la talla, la velocidad de crecimiento, las horas dedicadas a actividades sedentarias y la PCRhs fueron los principales predictores del P1NP; mientras que el CTx se relacionó significativamente con el sexo femenino, el TNF α , la PTHi, el tiempo empleado en actividades sedentarias y la dosis de corticoides recibida por cada día de tratamiento.

Por otra parte, la relación entre el P1NP y el CTx se vio influida por la velocidad de crecimiento y por la dosis media de corticoides recibida desde el nacimiento.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

DISCUSIÓN

La osteoporosis, considerada clásicamente una enfermedad del adulto, es una patología cada vez más prevalente en el niño debido al aumento de la esperanza de vida de los enfermos crónicos pediátricos y al uso de medicaciones osteotóxicas, entre otros factores (91).

La AIJ es la enfermedad reumática inflamatoria más frecuente en la infancia y en los pacientes que la padecen, al igual que en los niños con otras enfermedades crónicas, la adquisición de masa ósea puede inhibirse por mecanismos directos e indirectos (185).

A pesar de que existen múltiples trabajos sobre la salud ósea en pacientes con AIJ, conocer la prevalencia de osteoporosis y bDMOec en este grupo de pacientes no es fácil, ya que la mayoría de los estudios realizados no siguen las definiciones actuales (194,200) y no hay publicaciones en población española.

Además, existen datos contradictorios respecto al papel de los diferentes factores potencialmente implicados en la génesis de la osteoporosis y la bDMOec en este grupo de pacientes, como son la actividad inflamatoria, los tratamientos empleados o la actividad física (185,186). También hay hallazgos controvertidos en lo referente al proceso fisiopatológico predominante implicado en su desarrollo. Mientras algunos autores defienden que se debe a un aumento del remodelado óseo (144), la mayoría apoyan la hipótesis de la inhibición del mismo (145,321).

Este trabajo transversal de diseño prospectivo, es una buena oportunidad para estudiar la prevalencia de bDMOec y de otros factores de riesgo de osteoporosis en niños con AIJ y valorar los diferentes factores implicados en el metabolismo óseo de este grupo de pacientes.

1. PREVALENCIA DE bDMOec Y OTROS FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS EN NIÑOS CON AIJ

No es fácil extraer conclusiones sobre la prevalencia de bDMOec en niños con AIJ de los trabajos realizados hasta ahora, ya que la mayoría de ellos son anteriores al 2007 (192,199), año en el que la ISCD definió el concepto de bDMOec en el niño (101).

Así, Lien G *et al* (199) estimaron la prevalencia de bDMOec en niños con AIJ en un 24%. Sin embargo, la definían como Z-score de DMO inferior a -1.

También, Zak M *et al* en 1999 (192) estudiaron la DMO en pacientes estadounidenses adultos con AIJ, observando una prevalencia de osteoporosis en torno al 7% y entre un 35 y 45% de osteopenia. Sin embargo, eran pacientes adultos, y por tanto se utilizaron definiciones diferentes a las aplicables a niños (osteoporosis: T-score de DMO < -2,5; osteopenia: T-score de DMO entre -1 y -2,5). Por último, Henderson C *et al* (322) estimaron la prevalencia de bDMOec en niños con AIJ en un 29%, pero la definían como Z-score de DMO en columna lumbar entre -1 y -2,5.

Existen también algunos estudios que se ajustan a la definición actual de bDMOec (191,194,200,323), pero en los que el Z-score de DMO no se ajusta según la talla en los niños con talla baja, como recomienda la ISCD (102). En cualquier caso, estos trabajos arrojan unos resultados muy dispares con respecto a la prevalencia de bDMOec. Entre ellos destacan el estudio de Pereira *et al* (323), realizado en niños brasileños antes de la irrupción de los tratamientos biológicos, encontrando una prevalencia de bDMOec del 50%, el trabajo realizado por El Badri *et al* (200) en población pediátrica marroquí en el que describió una prevalencia del 33%, y el estudio llevado a cabo por Dey *et al.*(191) en niños indios, reportando un 11,5% de Z-score de DMO en columna lumbar inferior a -2.

Existe, además, un trabajo realizado en 2010, en adultos jóvenes finlandeses afectados de AIJ, que halló un 2,5% de pacientes con T-score de DMO inferior a -2,5 (194).

Los resultados de nuestro estudio están en consonancia con el último de estos artículos, alejándonos bastante de lo reportado en niños brasileños, indios y marroquíes. Un desigual acceso a la atención médica y a los recursos terapéuticos, podrían justificar estas diferencias.

Recientemente se ha publicado un trabajo realizado en niños españoles sanos, que ha recogido una prevalencia de bDMOec ligeramente superior al 2% (324), similar a la de nuestro trabajo.

En cuanto al aporte de calcio, en nuestra muestra obtuvimos en torno a un 15% de pacientes cuya ingesta de calcio diaria era inferior a lo recomendado por su edad, oscilando la estimación poblacional entre el 8 y el 22.5%. Si bien, no existen estudios publicados sobre el porcentaje de niños con AIJ que reciben un aporte cálcico insuficiente, sí que contamos con algunos datos de referencia en niños españoles sanos entre los 6 meses y los 17 años, situándose este porcentaje entre el 16,5 (325) y el 43% (326), una cifra moderadamente superior a lo encontrado en nuestro trabajo. Estas diferencias probablemente sean debidas a la mayor sensibilización de las familias de estos pacientes en cuanto a la necesidad de mantener una adecuada alimentación para minimizar los efectos secundarios de la enfermedad y los tratamientos. Habitualmente, en las sucesivas visitas de estos niños a nuestra consulta externa, se insiste a los pacientes y sus familias en los beneficios de una alimentación completa, rica en lácteos, frutas y verduras, ya que ha sido demostrado que este tipo de intervención educacional es útil para aumentar el aporte de calcio en la dieta (327). También hallamos en nuestro grupo de estudio algo más de un 20% de pacientes desnutridos, en su mayoría leves, estimando un prevalencia poblacional de

desnutrición que oscilaba entre el 12,4 y el 30%, sin diferencias en función del índice nutricional empleado.

La **prevalencia de desnutrición** en pacientes con AIJ oscila, según los diferentes trabajos publicados entre el 16 (328,329) y el 36% (330), sin embargo, se han empleado diferentes definiciones de desnutrición y franjas etarias no siempre superponibles a nuestro estudio.

Algo similar ocurre con los trabajos realizados en niños sanos. Aunque parece que la prevalencia oscila entre un 8 y un 10% (331,332) (algo menos que en niños con AIJ), los estudios son muy heterogéneos y resulta muy difícil establecer comparaciones.

Únicamente dos trabajos realizados en población española son comparables con nuestro estudio, por utilizar el índice nutricional de Shukla para definir la desnutrición y por haber sido realizados en edades similares a las que presentaban nuestros pacientes. El primero de ellos, realizado por Bernabeu *C et al* (333) en 1995, observó un 13% de malnutrición en niños sanos que residían en una zona rural de Valencia. El segundo, es el trabajo realizado por García-Consuegra *J et al* (82) en el año 2003, en el que se observó un 19% de desnutrición en niños españoles con AIJ con un rango de edad muy similar al de nuestro trabajo.

Por otra parte, la vitamina D es una hormona fundamental para mantener la homeostasis del metabolismo fosfocálcico y una adecuada DMO. Aunque no existen estudios sobre la **prevalencia de hipovitaminosis D** en niños residentes en España afectados de AIJ, sí que hay trabajos realizados en otras latitudes. Éstos arrojan datos bastante dispares, oscilando la deficiencia de vitamina D entre el 72%, observado en niños turcos (334) y el 13%, hallado en población pediátrica estadounidense (282). Sin embargo, la mayor parte de los trabajos realizados la sitúan entre el 25 y el

50%(335–338), al igual que se observó en nuestro estudio, en el que la prevalencia poblacional de hipovitaminosis D se estimó entre el 25 y el 45%.

La alta prevalencia de hipovitaminosis D no es exclusiva de los niños con AIJ, ni de los pacientes afectados de enfermedades crónicas. Los últimos trabajos realizados en población sana, muestran unas cifras de deficiencia de vitamina D en torno al 40%, tanto en niños como en adultos sanos de nuestro medio (339–341). Esto podría deberse al uso generalizado de protectores solares en época estival y a un estilo de vida en el que se pasa poco tiempo al aire libre, disminuyendo así la exposición a la radiación solar.

En cuanto al **nivel de actividad física** es complicado establecer comparaciones. A pesar de que se han realizado múltiples trabajos, tanto en niños y adolescentes sanos como en pacientes afectados de AIJ, no todos utilizan las mismas herramientas para valorar dicho ítem.

En nuestro estudio utilizamos los test PAQ-C y PAQ-A en niños y adolescentes respectivamente, cuestionarios que han sido validados como herramientas útiles para la valoración de la actividad física en estos grupos de edad (312,313).

Actualmente se recomienda que los niños y adolescentes practiquen al menos 60 minutos de actividad física de intensa a moderada diariamente (293). Este nivel de actividad física se ha correlacionado con puntuaciones iguales o superiores a 2,75 en el PAQ-A y a 2,73 en el PAQ-C (320). En nuestra muestra, algo más del 50% tenía una puntuación inferior, correspondiéndose esto con un 42 - 62% de niños con AIJ a nivel poblacional que no cumpliría las recomendaciones actuales en cuanto a realización de ejercicio físico. Esta cifra es muy similar a la encontrada por Román B *et al* en un estudio realizado en niños españoles sanos de 6 a 18 años, en el que únicamente el 48% cumplían las recomendaciones establecidas (342).

La puntuación media de nuestra muestra fue de 2,7 sobre 5; levemente por debajo de la reportada por Fernández I *et al* (343), que encontró una puntuación media PAQ-A en adolescentes españoles sanos de 2,9/5; y muy similar a la hallada en el trabajo de Roura E *et al* (344) en adolescentes sanos, que mostró puntuación media de 2,97 en varones y de 2,68 en mujeres.

Además, el nivel de actividad física de nuestros pacientes con AIJ es superior al hallado en el trabajo de Limenis E *et al* (345), que valoró la actividad física de pacientes estadounidenses con AIJ de 11 a 18 años con el cuestionario PAQ-A, obteniendo una puntuación media de 2,16.

Así parece que nuestros pacientes realizan más actividad física que los niños con AIJ de otras poblaciones y que además su nivel de actividad física es muy similar al de los niños sanos de nuestro medio, al contrario de lo que se ha observado en otros trabajos, en los que de forma constante los niños con AIJ mantienen un nivel de actividad física inferior al de los controles sanos (346–348). Esto podría deberse a que de forma continuada el grupo de profesionales que atiende a nuestros pacientes recomienda de forma activa la práctica de ejercicio físico y a que nuestra muestra presentaba un bajo grado de actividad inflamatoria, con mediana de JADAS27 de 0 y encontrándose en fase activa en torno al 25% de nuestros pacientes en el momento del reclutamiento, lo que facilita la práctica deportiva en la mayoría de ellos.

Por último, en nuestra muestra, algo menos del 90% de los pacientes había recibido **tratamiento con corticoides sistémicos** en algún momento de su evolución, aunque sólo algo más del 2% lo estaba recibiendo en el momento del reclutamiento. El porcentaje de pacientes que había recibido corticoterapia por vía oral o intravenosa es superior a los encontrados en otros trabajos, en los que se sitúa entre el 18 y el 47% (349–352). La mayoría presentaban un tiempo de evolución de la enfermedad inferior

al de nuestra muestra o no incluían las formas sistémicas, que son las que más habitualmente precisan tratamiento con corticoides sistémicos. Además todos los trabajos incluían formas monoarticulares, que en nuestro trabajo fueron excluidas, lo que podría justificar estas diferencias.

A pesar de ello, llama la atención que el porcentaje de pacientes que recibía corticoides en nuestra muestra en el momento del reclutamiento era muy bajo, más que lo encontrado en la literatura, donde oscila entre un 10 y un 16% de los pacientes con AIJ (350,353). Probablemente estos resultados se deban a que muchos de los pacientes de nuestra muestra debutaron en un periodo en el que no había tantas alternativas terapéuticas disponibles como las hay hoy en día. Esto explicaría por qué, a pesar de que muchos recibieron corticoterapia sistémica en algún momento de su evolución, el número de pacientes que la mantenía en el momento del reclutamiento era muy escaso.

Así, parece que los niños con AIJ en nuestro medio presentan una prevalencia similar a la de los niños sanos de los diferentes factores de riesgo de osteoporosis independientes de la enfermedad como son el aporte insuficiente de calcio, el sedentarismo, la hipovitaminosis D y la desnutrición. Además, aunque la mayoría de pacientes habían recibido corticoterapia sistémica en algún momento de la evolución de la enfermedad, el número de niños que la mantenía en el momento del reclutamiento era realmente pequeño. Probablemente, como consecuencia de todo esto, y también del control precoz de la actividad inflamatoria, el porcentaje de niños con AIJ que presentaban bDMOec fue similar al que presentan los niños sanos.

2. MARCADORES DEL METABOLISMO ÓSEO EN NIÑOS CON AIJ

La DMO medida mediante DXA es el resultado de la mineralización ósea, proceso que tiene lugar a lo largo de la infancia y la adolescencia. Se trata de un proceso lento y complejo en el que influyen múltiples factores y que precisa de tiempo para poder expresar cambios. Es decir, la DMO no refleja la actividad metabólica ósea en un momento concreto, si no que es el producto final de meses o años de actividad metabólica ósea, de formación y de resorción. Es el “registro” de lo que ha ocurrido en el metabolismo óseo a lo largo de meses o años de la vida de un individuo.

Por el contrario, los MMO reflejan la actividad metabólica del hueso en un momento puntual (128), ya que son sustancias liberadas a la circulación durante los procesos de formación y/o resorción ósea (96).

La interpretación del significado de los niveles de estas sustancias en niños ha sido tema de controversia por diferentes razones:

- La existencia de múltiples marcadores de formación y resorción ha favorecido que los estudios publicados al respecto no sean homogéneos en cuanto al marcador objeto de estudio, dificultando la extracción de conclusiones. Por esa razón, desde diferentes sociedades científicas, se ha recomendado que sean el P1NP y el CTx los marcadores que se incluyan en los estudios (129,130).
- Su medición en orina puede acarrear errores, pues siguen un ciclo circadiano de eliminación urinaria y además deben ajustarse en función de la creatinina (141,148), siendo más recomendable la determinación de sus niveles plasmáticos, especialmente en pediatría (140,141,149).

- En niños, están directamente relacionados con la velocidad de crecimiento (141,142), por lo que si se interpretan sin tener en cuenta estos dos factores, pueden inducir a conclusiones erróneas.
- También es conveniente tener en cuenta para su interpretación los niveles de vitamina D como en el adulto (146), aunque en niños los estudios muestran resultados contradictorios en cuanto a su relación con los MMO (146,354–356).
- Presentan amplias variaciones intraindividuales por los ciclos circadianos y por la ingesta, de forma que la hora de la extracción sanguínea y el ayuno deben ser controlados para minimizar sus efectos (132).
- Los valores normales de los MMO en adultos son diferentes de los niveles normales en niños (146).

Con la intención de valorar el metabolismo óseo de los niños con AIJ en el momento concreto de la inclusión en nuestro estudio y de valorar qué factores pudieran influir en la formación y destrucción ósea, determinamos en nuestra muestra los niveles plasmáticos de P1NP y CTx. Dichas determinaciones se realizaron a primera hora de la mañana y en ayunas a todos los pacientes. Se establecieron sus DE en relación a los valores normales definidos en niños sanos (140,141,146,147), teniendo en cuenta el sexo, la edad y el estadio puberal y se estudiaron los factores que podrían estar relacionados con cada uno de ellos, incluyendo la velocidad de crecimiento y el nivel plasmático de 25 hidroxí-vitamina D como factores independientes en el análisis multivariante. También se estudiaron de igual modo los factores que pudieran intervenir en la relación entre ambos.

Diferentes estudios han comparado los niveles de distintos MMO en niños con AIJ y controles sanos con resultados variables. Si bien algunos de ellos encontraron niveles más elevados de MMO en los niños con AIJ (321), especialmente en el caso de los

marcadores de resorción (357,358), otros mostraron niveles más bajos de ambos en los pacientes respecto a los controles sanos (188,189,199,220). Nuestros resultados son más acordes con estos últimos estudios, ya que tanto el P1NP como el CTx presentaron valores medios algo inferiores a los encontrados en la población de niños sanos (359).

3. DMO, MMO Y FACTORES RELACIONADOS

A pesar de que en 2007, la ISCD recomendó la DXA de columna lumbar y corporal total como método de elección en la medición de la DMO en niños y adolescentes (101), publicaciones posteriores han demostrado sus limitaciones (111). Esta técnica mide un valor bidimensional de una realidad tridimensional. Al despreciar la profundidad del hueso, subestima la DMO en niños con estaturas más bajas (huesos más pequeños) y sobreestima la de los pacientes más altos (huesos más grandes) (111).

Así, la ISCD en 2013 recomendó ajustar el Z-score en función de la talla en niños con talla baja (102).

Zemel *et al.* propusieron una fórmula matemática, validada en población sana, que elimina del Z-DMO el sesgo de la talla (111). Esta es la fórmula que hemos utilizado en nuestro estudio para ajustar el Z-DMO.

Este grupo considera que el ajuste más adecuado del Z-DMO será aquél que consiga hacerlo independiente de la DE de talla (111), lo que conseguimos en nuestro trabajo al realizar el ajuste en todos los pacientes y no únicamente en los afectos de talla baja, como dicen las últimas recomendaciones de la ISCD (102). Así, en nuestro estudio

consideramos apropiado ajustar el Z-DMO según talla en todos los pacientes antes de intentar establecer relaciones con los demás parámetros.

4. DMO, MMO Y CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

No encontramos diferencias en el Z-SAT en función del sexo ni de la edad, pues el Z-score de DMO es una desviación estándar de la DMO que tiene en cuenta la edad y el sexo de los pacientes.

Tampoco encontramos diferencias en función del desarrollo puberal. Los pacientes con retraso puberal presentan el pico de velocidad de crecimiento de forma más tardía y por ello presentan valores de talla bajos para su edad y sexo.

Así, al ajustar el Z-score en función de la DE de talla para la edad y el sexo, estamos realizando también ajuste en función del desarrollo puberal de forma indirecta.

En cuanto a los MMO, tanto P1NP como CTx presentaron diferencias en función del sexo que rozaron la significación estadística, presentando ambos niveles superiores en varones. La relación inversa del P1NP con la edad era cercana a la significación estadística y la asociación entre la misma y el ratio P1NP/CTx fue estadísticamente significativa. Algo similar ocurría en relación al desarrollo puberal, el P1NP mostró diferencias significativas en función del estadio de Tanner y encontramos diferencias en el CTx y el ratio P1NP/CTx próximas a la significación estadística.

Sin embargo, en el análisis multivariante en el que, entre otras variables se incluyó la velocidad de crecimiento, sólo las diferencias del CTx en función del sexo se mantuvieron, con niveles más bajo en mujeres, de forma acorde a lo publicado en la bibliografía (360,361).

5. DMO, MMO Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

No encontramos diferencias significativas en la DMO en los diferentes subgrupos de AIJ, algo reconocido por múltiples publicaciones (362,363). Es probable que esto sea debido a que algunos subgrupos tienen un tamaño pequeño y al buen control de la actividad inflamatoria en nuestra muestra, especialmente en las formas sistémicas que son las que, a priori, podrían condicionar mayor riesgo.

Tampoco en los MMO encontramos diferencias entre los diferentes subtipos de AIJ, al igual que han observado otros trabajos, en los que los sus niveles plasmáticos parecen guardar más relación con los parámetros de actividad inflamatoria que con el subtipo de AIJ *per se* (321,364).

Respecto a los parámetros de actividad inflamatoria, aunque en el análisis multivariante no encontramos relación entre el Z-SAT y el tiempo de enfermedad activa, múltiples publicaciones han demostrado que las citoquinas proinflamatorias presentes en el contexto de enfermedad activa en estos pacientes son capaces de estimular la osteoclastogénesis y favorecer el desarrollo de osteoporosis (201,213). Es probable que nuestros resultados se deban a un escaso tamaño muestral y al corto tiempo de evolución de nuestra cohorte, insuficiente para que estos efectos se manifiesten.

Por otra parte, no encontramos relación entre los MMO y parámetros clínicos de actividad inflamatoria como el JADAS27. Tampoco con la PCR ni la VSG.

Sin embargo, el P1NP se correlacionó inversamente con la PCRhs y el CTx de forma directa con el logaritmo neperiano de los niveles plasmáticos de TNF.

La PCR y la VSG no son marcadores inflamatorios óptimos en la AIJ, pues su sensibilidad y especificidad son bajas, de forma que un alto porcentaje de pacientes presentan valores de VSG y PCR en límites normales a pesar de presentar datos

clínicos de actividad (365). La PCRhs, por el contrario, es un marcador mucho más sensible de la presencia de actividad inflamatoria, incluso cuando ésta es de bajo grado y no sólo en AIJ (366) sino también en otras patologías (367–371).

Brabnikova-Maresova K *et al* observaron en adultos con AIJ una relación inversa entre el DAS28 y la PCR con el P1NP (257). También demostraron la existencia de una relación positiva entre la PCRhs y las proteínas DDK1 (372), mediadores en el metabolismo óseo, que inhiben la formación de hueso por los osteoblastos (373). Igualmente en nuestro trabajo el aumento de los niveles de PCRhs se asoció negativamente con el marcador de formación ósea estudiado.

Además, desde hace años se estudia, *in vitro* y en modelos animales, el efecto deletéreo del TNF α sobre el metabolismo óseo, que favorece la resorción ósea (207) e inhibe la osteoblastogénesis y la formación de hueso (209–212). En adultos sanos, se ha observado la existencia de una relación directa entre los marcadores de resorción ósea y los niveles plasmáticos de TNF α (374) y, en AR, el tratamiento con antiTNF- α ha demostrado disminuir los niveles plasmáticos y urinarios de los marcadores de resorción ósea (261,375,376).

Es decir, el aumento de los mediadores inflamatorios parece crear un desbalance en el metabolismo óseo favoreciendo la destrucción de hueso frente a la formación. Esto podría condicionar la pérdida de masa ósea si la actividad inflamatoria se mantiene en el tiempo.

6. DMO, MMO Y EL TRATAMIENTO DE LA AIJ.

No se halló relación entre la dosis, duración ni edad de inicio del tratamiento con *corticoides sistémicos* con el Z-SAT. A pesar de que se han descrito clásicamente como factor de riesgo en el desarrollo de osteoporosis (228), en el caso de los niños

con AIJ no está claro su efecto. Existen varios trabajos que no encuentran relación alguna entre el tratamiento corticoideo recibido y la DMO en niños con AIJ (195,378), e incluso algún artículo afirma que la reducción de la actividad inflamatoria que provocan podría suponer un efecto beneficioso sobre la DMO (246). Los MMO tampoco mostraron diferencias entre los pacientes que recibían corticoterapia en el momento del reclutamiento y los que no lo hacían. No mostraron relación con la duración del tratamiento corticoideo, ni con el tiempo transcurrido desde la última dosis de corticoides.

Sin embargo, el CTx se relacionó de forma directa con la dosis media de prednisona administrada por cada día de corticoterapia y el ratio P1NP/CTx, se relacionó inversamente con la dosis de prednisona recibida desde el nacimiento.

En población adulta, tanto la dosis diaria de glucocorticoides como la acumulada se han asociado con el desarrollo de osteoporosis (227,234,237,241–243) y el riesgo de fractura cae rápidamente tras la suspensión de la corticoterapia (234) aunque siempre queda por encima del riesgo que existía antes del inicio de la misma (229).

Sin embargo, el efecto que el corticoide ejerce en el hueso, en el caso del niño con patología reumática o autoinmune, no está del todo claro (244). Actualmente desconocemos si la terapia corticoidea en niños y el daño óseo es dosis dependiente; y tampoco si el cese de la corticoterapia se asocia con una recuperación de la DMO y con la disminución del riesgo de fracturas, como ocurre en adultos (229).

Los estudios que evalúan la relación entre los MMO y el tratamiento corticoideo en niños son escasos (379,380) y arrojan resultados no siempre homogéneos. Así, Grant PM *et al* (379) no encontraron diferencias en los MMO en función de la administración de CTCs en pacientes con VIH, mientras que Bianchi ML *et al* (380) mostraron mayor elevación de marcadores de resorción ósea en niños con enfermedad

de Duchenne tratados con corticoides frente a los que no recibían dicho tratamiento. Por otra parte, Brabnikova-Maresova *et al* (377) encontraron un incremento en los marcadores de formación ósea tras la suspensión del tratamiento corticoideo en adultos afectos de AIJ.

El hecho de que en nuestro estudio los niveles de CTx mantuvieran una relación directa con la dosis diaria de corticoides y que la ratio P1NP/CTx se modificara a favor de los marcadores de resorción en función de la dosis de corticoides recibida a lo largo de la vida, nos hace suponer que el efecto de la corticoterapia sobre el metabolismo óseo no es puntual. Es decir, no se limita al momento en el que el paciente recibe el tratamiento, sino que sus efectos perduran en el metabolismo óseo del niño, creando un desbalance en el mismo y favoreciendo la resorción sobre la formación.

No fue posible establecer relación alguna entre el tratamiento de mantenimiento con *FAMEs* y el Z-SAT ni con los MMO, lo cual es acorde con los estudios realizados en niños con AIJ, donde las dosis de MTX utilizadas son muy bajas, y no parece influir en el metabolismo óseo (193,252,253).

En cuanto a los *FAMEb*, estudios longitudinales han logrado demostrar el papel protector sobre el hueso de algunos de estos fármacos, como los antiTNF- α (377). Sin embargo, con un diseño transversal como el nuestro no es posible establecer dichas relaciones.

Aunque tanto los antiTNF- α como los antiIL-6 parecen tener un efecto beneficioso sobre la salud ósea (256,266–270), en nuestro trabajo no observamos diferencias en los MMO en función de estos tratamientos, probablemente por su diseño transversal.

7. DMO, MMO, MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS Y COMPOSICIÓN CORPORAL

En nuestro trabajo el percentil de IMC presentó una relación directamente proporcional con el Z-SAT independientemente del IMG y del IMM. Esta relación entre el IMC y la DMO ya ha sido objetivada en estudios previos en pacientes con AIJ (381), reflejando cómo un adecuado estado nutricional repercute positivamente en la adquisición de masa ósea.

En cuanto al papel que desempeña la composición corporal en la formación ósea, múltiples estudios han demostrado una relación positiva de la masa magra sobre la DMO (200,302), al igual que muestran los resultados de nuestro estudio. Sin embargo, el efecto de la grasa corporal sobre el hueso es mucho más controvertido. Aunque la mayor parte de los trabajos realizados apuntan hacia un efecto positivo del IMG sobre la DMO (304,305), también encontramos autores que no encontraron relación alguna (200,302) y otros que defienden un efecto negativo de la grasa sobre el hueso (306), como apoyan los resultados de nuestro estudio.

Tanto los marcadores de formación como los de resorción mostraron una correlación directa y muy significativa con la velocidad de crecimiento en el análisis multivariante, de acuerdo con lo publicado en la bibliografía (141,142).

Los MMO no mostraron relación alguna con la composición corporal. Los estudios que han valorado esta asociación en niños son muy escasos. No obstante, existe un trabajo realizado en niños con AIJ que mostró diferencias con incremento de los parámetros de resorción ósea en aquellos pacientes con mayor adiposidad (358). En dicho trabajo no se realizó ajuste en función de la actividad física que realizaban, por lo que pudiera ser la inactividad física lo que condicionara simultáneamente el

incremento de los parámetros de resorción y de la adiposidad, en consonancia con lo encontrado en nuestro estudio.

8. DMO, MMO Y OTROS PARÁMETROS ANALÍTICOS DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO.

Diversos trabajos han intentado esclarecer si la disminución de DMO en niños con AIJ y adultos con artritis reumatoide se debe a un aumento del turnover óseo o a una inhibición del mismo, con resultados contradictorios (144,145,321).

En nuestro estudio, el P1NP presentaba una correlación positiva con el Z-SAT, apoyando la hipótesis de un remodelado óseo inhibido como responsable del deterioro de la DMO en este grupo de pacientes, en consonancia con la mayor parte de la literatura (145,321).

Por otra parte, el Z-SAT no mostró relación con ningún otro parámetro analítico del metabolismo fosfocálcico, incluyendo los niveles plasmáticos de vitamina D. A este respecto, la bibliografía arroja datos contradictorios, existiendo trabajos en los que la DMO en niños parece ser independiente de los niveles de vitamina D (338,382), mientras que otros muestran diferencias en función de la presencia de hipovitaminosis D (336) o incluso incrementos de la misma tras suplementarla en pacientes deficitarios (383).

En cuanto a los MMO, P1NP y CTx mostraron correlación directa, al igual que el CTx y la PTHi, como ya ha sido ampliamente descrito en la bibliografía (384–386).

Los MMO no mostraron relación con ningún otro parámetro analítico de metabolismo fosfocálcico, incluida la vitamina D, a pesar de que en adultos esta relación es patente (146). En niños, sin embargo, hay trabajos que han encontrado relación directa entre

MMO y vitamina D (146), otros inversa (356), y una mayoría, acorde con nuestros resultados, muestra ausencia de asociación entre ambos (354,355).

9. DMO, MMO, DIETA Y EJERCICIO.

En cuanto a los efectos de la dieta y el ejercicio, no pudimos demostrar que tuvieran influencia sobre la DMO. Aunque algunos trabajos han conseguido establecer relación entre los mismos (191), muchos otros obtienen resultados similares a los nuestros (195), probablemente por la dificultad para medir con exactitud dichos parámetros.

Sin embargo, pesar de que en este trabajo no se ha podido demostrar relación entre la actividad física y la DMO, la relación hallada con la composición corporal podría ser un dato indirecto de la misma. Los pacientes que realizan más ejercicio tienden a tener más masa magra y menos grasa corporal (387), y en nuestro trabajo la DMO se relacionó de forma directa con el IMM e inversamente con el IMG.

En cuanto a los MMO, no encontramos relación con la dieta mediterránea ni con el aporte de calcio. Esto parece ir en consonancia con la literatura, pues si bien, en niños vegetarianos con un aporte deficiente de calcio se han observado cambios en las concentraciones de los MMO tras aumentar el aporte de calcio (388), no se han observado cambios en los mismos en función de la dieta en adultos sanos (389,390).

Respecto a su relación con el ejercicio, en nuestro estudio las horas semanales dedicadas a actividades sedentarias mostraron una correlación negativa tanto con PINP como con CTx, sin embargo esta correlación era más marcada con el primero. Esto podría deberse a que el sedentarismo inhibe, no sólo el turnover óseo, sino también y sobre todo, la formación de hueso.

Aunque no existen estudios sobre la relación de los MMO con el sedentarismo en niños con AIJ, sí que se han observado asociaciones que, indirectamente, apoyan esta relación. Así, Markula Patjas *et al* observaron una correlación negativa entre el P1NP y la masa grasa de niños con AIJ (358), y Lien G *et al.* observaron que la actividad física de carga resultó ser un factor predictor del incremento del CMO tanto en niños sanos como afectados de AIJ (199).

Tampoco en niños sanos hay trabajos que valoren el efecto directo del sedentarismo sobre los MMO, sin embargo Kambas *et al* (384) puso de manifiesto la relación directa entre el ejercicio y los niveles de marcadores de formación ósea en niñas sanas preadolescentes.

Son muchos más numerosos los estudios realizados en adultos. La mayoría de ellos valoran los cambios en los MMO en función del nivel de ejercicio físico (374,391–393) y, si bien algunos no consiguieron encontrar relación alguna (392), la mayoría muestran un incremento en los marcadores de formación ósea con el ejercicio físico (374,391,393) y, en concreto, Lombardi G *et al*, encontraron además relación positiva entre el nivel de actividad física y un marcador de resorción ósea (393), al igual que observamos en nuestro trabajo con el CTx.

Hay también algunos estudios que valoran el efecto del sedentarismo, mostrando cómo éste condiciona la pérdida de masa ósea (394), y un descenso en los marcadores de formación ósea como el P1NP (395), al igual que se ha observado en este trabajo.

En resumen podríamos afirmar que los niños con AIJ que son tratados de forma precoz e intensiva y son seguidos estrechamente no presentan mayor prevalencia de los factores de riesgo de osteoporosis que los niños sanos. El control precoz de la actividad inflamatoria, evitando en la medida de lo posible el uso de corticoides, así como un estilo de vida activo, favorecerían el desarrollo de la masa magra frente a la

grasa y permitirían alcanzar el máximo pico de masa ósea al final de la etapa de crecimiento y prevenir así la osteoporosis a largo plazo.

10. DIFICULTADES Y LIMITACIONES

Nuestro estudio ha sido el primero en estudiar la prevalencia de bDMOec en niños con AIJ en nuestro país, no obstante debemos reconocer las dificultades y limitaciones a las que nos hemos enfrentado.

En primer lugar, no hemos incluido controles sanos que nos hubiesen permitido realizar una comparación real de las diferentes variables con niños de nuestro entorno.

Por otro lado, se incluyó un limitado número de pacientes, ya que sólo reclutamos pacientes de nuestra cohorte de pacientes con AIJ. Una posibilidad, es que una vez implantada esta línea de investigación en Pediatría, ampliemos el ámbito de estudio, incluyendo pacientes procedentes de otras provincias andaluzas.

En tercer lugar, se trata de un estudio de corte transversal, y por tanto no hemos incluido la evolución de los pacientes. Por ello, nuestro grupo se plantea solventar esta limitación, siguiendo esta cohorte de pacientes hasta la vida adulta para determinar mejor si la evolución de la enfermedad y los tratamientos que se emplean juegan un papel decisivo en el desarrollo de osteoporosis a largo plazo. No obstante, la recogida de datos se hizo de forma prospectiva, evitándose así el sesgo de memoria que frecuentemente se observa en estudios retrospectivos, y que al utilizar información ya recolectada, pueden conllevar una pérdida de datos.

Por otra parte, no analizamos la exposición solar de los pacientes, factor que influye sobre la DMO. Además la información sobre la alimentación y la práctica deportiva de los participantes fue recavada de forma retrospectiva, preguntando a pacientes y

familias lo ocurrido en la semana previa, lo cual puede acarrear pérdida de información relevante.

Además, aunque los suplementos de calcio recibidos durante la semana previa a la realización del protocolo se tuvieron en cuenta para el cálculo de su aporte diario, la suplementación con calcio y/o vitamina D a lo largo de la evolución de la enfermedad no pudo ser incluida en el análisis por ser un dato vagamente recogido en las historias clínicas en las que con frecuencia no se mencionaban dosis ni duración.

También es importante considerar que al excluir las formas monoarticulares es posible que hayamos supraestimado la prevalencia de BDMOec en niños con AIJ en nuestro medio, sin embargo, esta salvedad era necesaria para evitar que se incluyeran en este trabajo niños con monoartritis de otra etiología. Además, los pacientes que únicamente han presentado afectación de una articulación, con mucha frecuencia, precisan únicamente tratamiento intraarticular y la enfermedad tiene escasa repercusión sistémica, por lo que consideramos adecuado excluirlos para estudiar mejor el efecto que la propia enfermedad y los tratamientos tienen sobre el hueso.

Por último, al tratarse de un estudio transversal, no es posible establecer relaciones de causalidad, por lo que son necesarios más estudios para confirmar las asociaciones halladas en este trabajo.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CONCLUSIONES



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CONCLUSIONES

1. Nuestros datos sugieren que los pacientes con AIJ, en nuestro medio, presentan una prevalencia de bDMOec inferior al 5%, similar a la publicada en niños sanos.
2. La prevalencia de los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de osteoporosis (aporte insuficiente de calcio, desnutrición, hipovitaminosis D e inactividad física) en niños con AIJ de nuestro medio, no es superior a la descrita en niños sanos.
3. El principal determinante de la DMO en niños con AIJ parece ser la composición corporal, siendo mayor la DMO en aquéllos que tienen mayor cantidad de masa magra y menor adiposidad medidas mediante DXA. De ahí, la necesidad de fomentar una dieta adecuada y una actividad física moderada que favorecería no sólo el bienestar físico, si no también la salud ósea de estos pacientes.
4. Aunque no pudimos demostrar relación entre actividad física y DMO, parece que los niños con AIJ que pasaban más tiempo realizando actividades sedentarias presentaban cifras más bajas de los marcadores del metabolismo óseo, especialmente de P1NP. Ésta sería la vía por la que el sedentarismo podría inhibir la adquisición de masa ósea.
5. En cuanto al efecto de la actividad inflamatoria sobre el hueso, hallamos relación inversa entre la PCRhs y el P1NP y directa entre el TNF α y el CTx.

CONCLUSIONES

Esto podría significar que la actividad inflamatoria crea un desbalance en el metabolismo óseo a favor de la resorción.

6. Aunque en nuestro trabajo no hallamos relación entre el uso de FAME y el metabolismo óseo, es probable que estos fármacos ejerzan un papel osteoprotector a través de la inhibición de las citoquinas y mediadores proinflamatorios, sin embargo, son necesarios estudios prospectivos longitudinales para confirmarlo.
7. En nuestra población de estudio, no pudimos demostrar que los pacientes que habían recibido mayores dosis o durante más tiempo de corticoides sistémicos presentaran menor DMO. No obstante, sí se halló correlación directa entre la dosis media diaria recibida y el marcador CTx, así como inversa entre el cociente P1NP/CTx y la dosis de corticoides acumulada, lo que sugiere que estos fármacos presentan un efecto favorecedor de la resorción ósea.
8. Los pacientes con menos DMO presentaron niveles más bajos de P1NP, por lo que el mecanismo predominante en la pérdida de masa ósea en los pacientes con AIJ podría ser la inhibición del metabolismo óseo.

BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

BIBLIOGRAFÍA:

1. Petty RE, Cassidy JT. Chronic Arthritis in Childhood. En: Cassidy JT, editor. Textbook of Pediatric Rheumatology. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 211–35.
2. Rheumatism ELA. Nomenclature and classification of arthritis in children. En: EULAR Bulletin No 4. National Zeitung AG; 1977.
3. Brewer EJ, Bass J, Baum J, Cassidy JT, Fink C, Jacobs J, et al. Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum.* 1977;20 (2):5.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:3.
5. Ravelli A, Felici E, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Novarini C, Bozzola E, et al. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):826–32.
6. Thomas E, Barrett JH, Donn RP, Thomson W, Southwood TR. Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. British Paediatric Rheumatology Group. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1496–503.

7. J. BE, J.C. B, J.T. C. Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis.* 1972; 23(5):712–9.
8. Belot A. New classification for juvenile idiopathic arthritis: Is the Tower of Babel falling? *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme.* 2018; 85:139–41.
9. Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(9):1437–9.
10. Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *The Journal of rheumatology.* 2003; 30: 1900–3.
11. van den Broek T, Hoppenreijns E, Meerding J, Scholman R, Otten HG, Swart JF, et al. Cytokine profiling at disease onset: support for classification of young antinuclear antibody-positive patients as a separate category of juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2015; 74: 470–2.
12. Sendagorta E, Peralta J, Romero R, Garcia-Consuegra R, Abelairas J, Ortega I. Uveitis and idiopathic juvenile arthritis in Spain. Epidemiological and therapeutic aspects. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84(3):133–8.
13. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Jt Bone Spine.* 2014;81(2):112–7.
14. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;26(3):575–91.

15. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(5):410–4.
16. Martinez Mengual L, Fernandez Menendez JM, Solis Sanchez G, Fernandez Diaz M, Fernandez Gonzalez N, Malaga Guerrero S. Epidemiological study of juvenile idiopathic arthritis in the last sixteen years in Asturias (Spain). *An Pediatr.* 2007;66(1):24–30.
17. Modesto C, Anton J, Rodriguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol.* 2010;39(6):472–9.
18. Lin Y-T, Wang C-T, Gershwin ME, Chiang B-L. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2011;10(8):482–9.
19. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 64: 113-24.
20. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015 Oct;49(2):253–61.
21. Berkun Y, Padeh S. Environmental factors and the geoepidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010; 9(5):A319–24.
22. Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahalad S, Sudman M, Bowes J, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet.* 2013 Jun;45(6):664–9.

23. Thomson W, Barrett JH, Donn R, Pepper L, Kennedy LJ, Ollier WER, et al. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(10):1183–9.
24. Hinks A, Barton A, John S, Bruce I, Hawkins C, Griffiths CEM, et al. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1694–9.
25. Reinards THCM, Albers HM, Brinkman DMC, Kamphuis SSM, van Rossum MAJ, Girschick HJ, et al. CD226 (DNAM-1) is associated with susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2193–8.
26. Albers HM, Reinards THCM, Brinkman DMC, Kamphuis SSM, van Rossum MAJ, Hoppenreijs EPAH, et al. Genetic variation in VTCN1 (B7-H4) is associated with course of disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1198–201.
27. Woo P, Humphries SE. IL-6 polymorphisms: a useful genetic tool for inflammation research? *J Clin Invest*. 2013;123(4):1413–4.
28. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL, Mellins ED. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(11):616–26.
29. Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current Understanding of the Pathophysiology of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Target-directed Therapeutic Approaches. *Clin Immunol*. 2015;159(1):72–83.

30. Mellins ED, Macaubas C, Grom AA. Pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis: some answers, more questions. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(7):416–26.
31. Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN. The emerging role of interleukin-1 β in autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):314–24.
32. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2396–406.
33. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet (London, England).* 2008;371(9617):998–1006.
34. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, Mizuta M, Ko G, Saikawa Y, et al. Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol.* 2015;160(2):277–81.
35. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63(7):929–36.
36. Lovell DJ, Walco GA. Pain associated with juvenile rheumatoid arthritis.

- Pediatr Clin North Am. 1989;36(4):1015–27.
37. Sherry DD, Bohnsack J, Salmonson K, Wallace CA, Mellins E. Painless juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1990;116(6):921–3.
 38. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):879–84.
 39. Carvounis PE, Herman DC, Cha S, Burke JP. Incidence and outcomes of uveitis in juvenile rheumatoid arthritis, a synthesis of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(3):281–90.
 40. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatol*. 2007;46(6):1015–9.
 41. Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin A V. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS*. 2008;12(6):539–45.
 42. Bou Torrent R, García de Vicuña Muñoz de la Nava C. Uveítis asociada a artritis idiopática juvenil. En: Books MM, editor. *Artritis idiopática juvenil*. Barcelona (España); 2011. p. 123–34.
 43. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006;117(5):1843–5.

44. de Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil poliarticular. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:21–6. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/03_ajj_poliarticular_0.pdf
45. Calvo Penades I. Artritis Idiopática Juvenil de Inicio Sistémico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2014;1:27–36. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04_ajj_inicio_sistemico.pdf
46. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, Lee T, Punaro M, Oliveira S, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(5):745–52.
47. Schiappapietra B, Varnier G, Rosina S, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Glucocorticoids in juvenile idiopathic arthritis. *Neuroimmunomodulation.* 2015;22(1-2):112–8.
48. Bianchi ML, Cimaz R, Galbiati E, Corona F, Cherubini R, Bardare M. Bone mass change during methotrexate treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 1999;10(1):20–5.
49. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1985;312(13):818–22.
50. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO, Alarcón GS, Guttadauria M, Yarboro C, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1985;28(7):721–30.

51. Alarcón GS, Tracy IC, Blackburn WD. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum.* 1989;32(6):671–6.
52. Nesbit M, Krivit W, Heyn R, Sharp H. Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonary, and skeletal systems. *Cancer.* 1976;37(2 Suppl):1048–57.
53. Calvo I, Anton J, Lopez Robledillo JC, de Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc).* 2016;84(3):177.e1–8.
54. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulfraat N, de Oliveira SKF, Falcini F, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2191–201.
55. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1849–57.
56. Vilca I, Munitis PG, Pistorio A, Ravelli A, Buoncompagni A, Bica B, et al. Predictors of poor response to methotrexate in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of the PRINTO methotrexate trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(8):1479–83.

57. Cimaz R, Marino A, Martini A. How I treat juvenile idiopathic arthritis: A state of the art review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(10):1008–15.
58. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(4):359–67.
59. Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, Tzaribachev N, Kingsbury DJ, Foeldvari I, et al. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15(1):86.
60. Mitchell E, Jones G. Subcutaneous tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(2):103–14.
61. Brunner HI, Tzaribachev N, Vega-Cornejo G, Louw I, Berman A, Penades IC, et al. Subcutaneous Abatacept in Patients With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Phase III Open-Label Study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2018; 70(7):1144-1154.
62. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(4):465–82.
63. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the

- medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among . *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499–512.
64. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahalad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(7):1001–10.
65. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1063–72.
66. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(11):2290–4.
67. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–36.
68. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3554–62.
69. Magni-Manzoni S, Ruperto N, Pistorio A, Sala E, Solari N, Palmisani E, et al. Development and validation of a preliminary definition of minimal disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008

- ;59(8):1120–7.
70. Brunner HI, Ravelli A. Developing outcome measures for paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(5):609–24.
 71. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44–8.
 72. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):244–57.
 73. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):658–66.
 74. Bazso A, Consolaro A, Ruperto N, Pistorio A, Viola S, Magni-Manzoni S, et al. Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(1):183–90.
 75. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1122–7.
 76. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia

- C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2366–74.
77. Horneff G, Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the juvenile arthritis disease activity score. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(7):1229–34.
78. Bulatovic Calasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulffraat NM. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(2):307–12.
79. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborat. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2016;68(3):566–76.
80. Woerner A, von Scheven-Gête A, Cimaz R, Hofer M. Complications of systemic juvenile idiopathic arthritis: risk factors and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(5):575–88.
81. Packham JC, Hall MA, Pimm TJ. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: predictive factors for mood and pain.

- Rheumatology (Oxford). 2002;41(12):1444–9.
82. Garcia-Consuegra Molina J, Merino Munoz R, Lama More R, Coya Vina J, Gracia Bouthelier R. Growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58(6):529–37.
83. Kearsley-Fleet L, McErlane F, Foster HE, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, et al. Effectiveness and safety of TNF inhibitors in adults with juvenile idiopathic arthritis. *RMD open*. 2016;2(2):e000273.
84. Anink J, Dolman KM, Merlijn van den Berg J, van Veenendaal M, Kuijpers TW, van Rossum MAJ. Two-year outcome of juvenile idiopathic arthritis in current daily practice: what can we tell our patients? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):972–8.
85. Postepski J, Kobusinska K, Olesinska E, Osinska V, Opoka-Winiarska V. Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. *Rheumatol Int*. 2013;33(10):2657–60.
86. Pratsidou-Gertsi P, Trachana M, Pardalos G, Kanakoudi-Tsakalidou F. A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(6):919–22.
87. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol*. 2003;30(3):579–84.
88. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flato B. Disease progression into adulthood

- and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):190–5.
89. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2392–401.
90. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol.* 2002;29(9):1989–99.
91. Galindo Zavala R, Nuñez Cuadros E, Diaz Cordoves-Rego G, Urda Cardona AL. Advances in the treatment of secondary osteoporosis. *An Pediatr.* 2014;81(6):399 e1–7.
92. Cimaz R, Falcini F. Skeletal Maturation And Bone Mineralization in the Pediatric Rheumatic Diseases. En: Cassidy JT, editor. *Textbook of Pediatría Rheumatology*; 2011. p. 730–41.
93. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol.* 1984;8(2):74–93.
94. Davies JH, Evans BA, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child.* 2005;90(4):373–8.
95. Henwood MJ, Binkovitz L. Update on pediatric bone health. *J Am Osteopat Assoc.* 2009;109(1):5–12.
96. Vasikaran SD, Chubb SA, Schneider HG. Towards optimising the provision of

- laboratory services for bone turnover markers. *Pathology*. 2014;46(4):267–73.
97. Garnero P. New developments in biological markers of bone metabolism in osteoporosis. *Bone*. 2014;66:46–55.
98. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292(4):490–5.
99. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94(6):646–50.
100. Kanis JA, Melton 3rd LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Res*. 1994;9(8):1137–41.
101. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):6–21.
102. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom*. 2014;17(2):219–24.
103. Barzegar M, Niknam E, Habibi P, Shiva S, Tahmasebi S. Bone Mineral Density and Bone Metabolism in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Iran J child Neurol*. 2018;12(1):77–83.
104. King W, Levin R, Schmidt R, Oestreich A, Heubi JE. Prevalence of reduced

- bone mass in children and adults with spastic quadriplegia. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(1):12–6.
105. Sun Y-N, Feng X-Y, He L, Zeng L-X, Hao Z-M, Lv X-H, et al. Prevalence and possible risk factors of low bone mineral density in untreated female patients with systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:510514.
106. Guz-Mark A, Rinawi F, Egotubov O, Shimon I, Shamir R, Assa A. Pediatric-onset inflammatory bowel disease poses risk for low bone mineral density at early adulthood. *Dig Liver Dis.* 2017;49(6):639–42.
107. Diaz Curiel M, Garcia JJ, Carrasco JL, Honorato J, Perez Cano R, Rapado A, et al. Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population. *Med Clin.* 2001;116(3):86–8.
108. Naves M, Diaz-Lopez JB, Gomez C, Rodriguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andia JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int.* 2005;16(6):603–9.
109. Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(10):1759–66.
110. Bachrach LK, Sills IN. Clinical report-bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics.* 2011;127(1):189–94.
111. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al.

- Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1265–73.
112. Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. Measurement of bone density in the pediatric population. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(1):77–82.
113. Eriksen EF, Charles P, Melsen F, Mosekilde L, Risteli L, Risteli J. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J Bone Min Res.* 1993;8(2):127–32.
114. Charles P, Mosekilde L, Risteli L, Risteli J, Eriksen EF. Assessment of bone remodeling using biochemical indicators of type I collagen synthesis and degradation: relation to calcium kinetics. *Bone Min.* 1994;24(2):81–94.
115. Panigrahi K, Delmas PD, Singer F, Ryan W, Reiss O, Fisher R, et al. Characteristics of a two-site immunoradiometric assay for human skeletal alkaline phosphatase in serum. *Clin Chem.* 1994;40(5):822–8.
116. Delmas PD, Christiansen C, Mann KG, Price PA. Bone Gla protein (osteocalcin) assay standardization report. *J Bone Min Res.* 1990;5(1):5–11.
117. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Min Res.* 1992;7(11):1251–8.

118. Fledelius C, Johnsen AH, Cloos PA, Bonde M, Qvist P. Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. Identification of a beta-isomerized Asp-Gly sequence within the C-terminal telopeptide (alpha1) region. *J Biol Chem.* 1997;272(15):9755–63.
119. Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellman J, Kakonen SM, et al. Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *J Bone Min Res.* 1999;14(3):464–9.
120. Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Min Res.* 1997;12(1):59–65.
121. Walsh JS, Henry YM, Fatayerji D, Eastell R. Lumbar spine peak bone mass and bone turnover in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2009;20(3):355–62.
122. Creighton DL, Morgan AL, Boardley D, Brolinson PG. Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes. *J Appl Physiol.* 2001;90(2):565–70.
123. Glendenning P, Chubb SAP, Vasikaran S. Clinical utility of bone turnover markers in the management of common metabolic bone diseases in adults. *Clin Chim Acta.* 2018; 481:161–70.
124. Athanasiadis G, Arranz L, Ziyatdinov A, Brunel H, Camacho M, Malouf J, et al. Exploring correlation between bone metabolism markers and densitometric

- traits in extended families from Spain. *Bone*. 2016; 90:1–6.
125. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev*. 1996;17(4):333–68.
126. Cundy T, Reid IR. Reprint: Paget's disease of bone. *Clin Biochem*. 2012;45(12):970–5.
127. Seibel MJ. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(4):603–20.
128. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, Datta HK, van Laar JM. The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis. *J Transl Med*. 2013;11:201.
129. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):391–420.
130. Bauer D, Krege J, Lane N, Leary E, Libanati C, Miller P, et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int*. 2012;23(10):2425–33.
131. Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int*. 2000;11 Suppl 6:S30–44.
132. Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of

- measurements. *Bone*. 2002;30(6):886–90.
133. Chubb SA. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. *Clin Biochem*. 2012;45(12):928–35.
134. Koivula MK, Risteli L, Risteli J. Measurement of aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) in serum. *Clin Biochem*. 2012;45(12):920–7.
135. Courtney AP, Holloway P, Fairney A. Stability of serum total N-terminal propeptide of type I collagen. *Ann Clin Biochem*. 2009;46:533–4.
136. Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem*. 2008;54(1):188–96.
137. Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int*. 2013;84(5):886–94.
138. van der Sluis IM, Hop WC, van Leeuwen JP, Pols HA, de Muinck Keizer-Schrama SM. A cross-sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin d metabolites in healthy dutch children and young adults. *Horm Res*. 2002;57(5-6):170–9.
139. Tuchman S, Thayu M, Shults J, Zemel BS, Burnham JM, Leonard MB. Interpretation of biomarkers of bone metabolism in children: impact of growth velocity and body size in healthy children and chronic disease. *J Pediatr*. 2008;153(4):484–90.
140. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, Kapelari K, Falkensammer G,

- Griesmacher A, et al. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):443–9.
141. Mora S, Prinster C, Proverbio MC, Bellini A, de Poli SC, Weber G, et al. Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents: age-related changes and effect of puberty. *Calcif Tissue Int.* 1998;63(5):369–74.
142. Szulc P, Seeman E, Delmas PD. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. *Osteoporos Int.* 2000;11(4):281–94.
143. de Ridder CM, Delemarre-van de Waal HA. Clinical utility of markers of bone turnover in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 1998;10(4):441–8.
144. Gevers G, Devos P, De Roo M, Dequeker J. Increased levels of osteocalcin (serum bone Gla-protein) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1986;25(3):260–2.
145. Falcini F, Ermini M, Bagnoli F. Bone turnover is reduced in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest.* 1998;21(1):31–6.
146. Huang Y, Eapen E, Steele S, Grey V. Establishment of reference intervals for bone markers in children and adolescents. *Clin Biochem.* 2011;44(10-11):771–8.
147. Alberti C, Chevenne D, Mercat I, Josserand E, Armoogum-Boizeau P, Tichet J, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-1/IGFBP-3 ratio, and markers of bone

- turnover: reference values for French children and adolescents and z-score comparability with other references. *Clin Chem.* 2011;57(10):1424–35.
148. Schvey NA, Tanofsky-Kraff M, Yanoff LB, Checchi JM, Shomaker LB, Brady S, et al. Disordered-eating attitudes in relation to bone mineral density and markers of bone turnover in overweight adolescents. *J Adolesc Heal.* 2009;45(1):33–9.
149. Lambert HL, Eastell R, Karnik K, Russell JM, Barker ME. Calcium supplementation and bone mineral accretion in adolescent girls: an 18-month randomized controlled trial with 2-y follow-up. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(2):455–62.
150. Schonau E, Rauch F. Markers of bone and collagen metabolism-problems and perspectives in paediatrics. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 5:50–9.
151. Jurimae J, Pomerants T, Tillmann V, Jurimae T. Bone metabolism markers and ghrelin in boys at different stages of sexual maturity. *Acta Paediatr.* 2009;98(5):892–6.
152. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations. *Drugs.* 2017; 77 (6):679-95.
153. Alonso Franch M, Redondo Del Rio MP, Suarez Cortina L. Nutrition and bone health in children. *An Paediatr.* 2010;72(1):80 e1–11.
154. Hillman LS, Cassidy JT, Chanetsa F, Hewett JE, Higgins BJ, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in

- children with arthritis: effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):3255–63.
155. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(4):640–6.
156. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S – 6S.
157. Gartner LM, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics.* 2003;111:908–10.
158. New SA, Robins SP, Campbell MK, Martin JC, Garton MJ, Bolton-Smith C, et al. Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1):142–51.
159. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):513S – 519S.
160. Vogt MT, Hanscom B, Laueran WC, Kang JD. Influence of smoking on the health status of spinal patients: the National Spine Network database. *Spine.* 2002;27(3):313–9.
161. Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone.* 2007;40(1):14–

- 27.
162. Herrmann D, Pohlabein H, Gianfagna F, Konstabel K, Lissner L, Marild S, et al. Association between bone stiffness and nutritional biomarkers combined with weight-bearing exercise, physical activity, and sedentary time in preadolescent children. A case-control study. *Bone*. 2015;78:142–9.
163. Kimlin MG, Schallhorn KA. Estimations of the human “vitamin D” UV exposure in the USA. *Photochem Photobiol Sci*. 2004;3(11-12):1067–70.
164. Hedges T, Scriven A. Sun safety: what are the health messages? *J R Soc Promot Heal*. 2008;128(4):164–9.
165. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev*. 2008;66(10 Suppl 2):S182–94.
166. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–52.
167. 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. *Rheumatol*. 2005;44(6):813–8.
168. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005324.
169. Srinivasan R, Rawlings D, Wood CL, Cheetham T, Moreno ACJ, Mayhew A, et al. Prophylactic oral bisphosphonate therapy in duchenne muscular

- dystrophy. *Muscle Nerve*. 2016;54(1):79–85.
170. Grover M, Bachrach LK. Osteoporosis in Children with Chronic Illnesses: Diagnosis, Monitoring, and Treatment. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):271–82.
171. Ma NS, Gordon CM. Pediatric osteoporosis: where are we now? *J Pediatr*. 2012;161(6):983–90.
172. Lee WT, Leung SS, Wang SH, Xu YC, Zeng WP, Lau J, et al. Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(5):744–50.
173. Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EM. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in gambian children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(2):544–9.
174. Nieves JW, Melsop K, Curtis M, Kelsey JL, Bachrach LK, Greendale G, et al. Nutritional factors that influence change in bone density and stress fracture risk among young female cross-country runners. *PM R*. 2010;2(8):740–50.
175. Greene DA, Naughton GA. Calcium and vitamin-D supplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):489–98.
176. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol*. 2008;159 Suppl :S33–9.
177. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al.

- Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3691.
178. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998;339(14):947–52.
179. Papapoulos SE. Bisphosphonate therapy in children with secondary osteoporosis. *Horm Res Paediatr*. 2011;76 Suppl 1:24–7.
180. Sebestyen JF, Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates use in children. *Clin Pediatr*. 2012;51(11):1011–24.
181. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):400–9.
182. Cairoli E, Zhukouskaya V V, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Perspectives on osteoporosis therapies. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(3):303–11.
183. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(2):247–53.
184. Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, Schoenau E, Semler O. Two years' experience with denosumab for children with osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:145.
185. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol*. 2002;29(6):1296–300.

186. Wang SJ, Yang YH, Lin YT, Yang CM, Chiang BL. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol.* 2002;21(5):363–8.
187. Hopp R, Degan J, Gallagher JC, Cassidy JT. Estimation of bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991;18(8):1235–9.
188. Hillman L, Cassidy JT, Johnson L, Lee D, Allen SH. Vitamin D metabolism and bone mineralization in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1994;124(6):910–6.
189. Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39(5):746–57.
190. Okumus O, Erguven M, Deveci M, Yilmaz O, Okumus M. Growth and bone mineralization in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr.* 2008;75(3):239–43.
191. Dey S, Jahan A, Yadav TP, Bhagwani DK, Sachdev N. Measurement of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr.* 2014;81(2):126–32.
192. Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross-sectional long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):790–8.

193. Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DJ. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: frequency of osteopenia and contributing factors. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):531–40.
194. Hamalainen H, Arkela-Kautiainen M, Kautiainen H, Haapasaari J, Leirisalo-Repo M. Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(3):219–22.
195. Markula-Patjas KP, Valta HL, Kerttula LI, Soini IH, Honkanen VEA, Toiviainen-Salo S-M, et al. Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2012;39(2):365–73.
196. Nakhla M, Scuccimarri R, Duffy KNW, Chedeville G, Campillo S, Duffy CM, et al. Prevalence of vertebral fractures in children with chronic rheumatic diseases at risk for osteopenia. *J Pediatr.* 2009;154(3):438–43.
197. Reeve J, Loftus J, Hesp R, Ansell BM, Wright DJ, Woo PM. Biochemical prediction of changes in spinal bone mass in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis treated with glucocorticoids. *J Rheumatol.* 1993;20(7):1189–95.
198. Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, Aalto K, Makitie O. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34(4):831–6.
199. Lien G, Selvaag AM, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, et al. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children

- with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):833–40.
200. El Badri D, Rostom S, Bouaddi I, Hassani A, Chkirate B, Amine B, et al. Effect of body composition on bone mineral density in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pan Afr Med J.* 2014;17:115.
201. Brabnikova Maresova K. Secondary osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Osteoporos.* 2011;2011:569417.
202. Amarasekara DS, Yu J, Rho J. Bone Loss Triggered by the Cytokine Network in Inflammatory Autoimmune Diseases. *J Immunol Res.* 2015;2015:832127.
203. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Min Res.* 2000;15(1):2–12.
204. Sarma PK, Misra R, Aggarwal A. Elevated serum receptor activator of NFkappaB ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), matrix metalloproteinase (MMP)3, and ProMMP1 in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27(3):289–94.
205. Spelling P, Bonfa E, Caparbo VF, Pereira RM. Osteoprotegerin/RANKL system imbalance in active polyarticular-onset juvenile idiopathic arthritis: a bone damage biomarker? *Scand J Rheumatol.* 2008;37(6):439–44.
206. Agarwal S, Misra R, Aggarwal A. Synovial fluid RANKL and matrix metalloproteinase levels in enthesitis related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2009;29(8):907–11.

207. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J Immunol.* 1987;138(3):775–9.
208. Okamoto K, Takayanagi H. Regulation of bone by the adaptive immune system in arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):219.
209. Nanes MS. Tumor necrosis factor-alpha: molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene.* 2003;321:1–15.
210. Vanden Berghe W, Vermeulen L, Delerive P, De Bosscher K, Staels B, Haegeman G. A paradigm for gene regulation: inflammation, NF-kappaB and PPAR. *Adv Exp Med Biol.* 2003;544:181–96.
211. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(1):49–60.
212. Smith BJ, Lerner MR, Bu SY, Lucas EA, Hanas JS, Lightfoot SA, et al. Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation. *Bone.* 2006;38(3):378–86.
213. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):229–38.
214. Jimi E, Nakamura I, Duong LT, Ikebe T, Takahashi N, Rodan GA, et al. Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblasts/stromal cells. *Exp Cell Res.* 1999;247(1):84–93.
215. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al.

- Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006; 203(12):2673–82.
216. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(6):429–42.
217. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:821–52.
218. Viswanathan A, Sylvester FA. Chronic pediatric inflammatory diseases: effects on bone. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(2):107–22.
219. Burnham JM. Inflammatory diseases and bone health in children. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(5):548–53.
220. Reed AM, Haugen M, Pachman LM, Langman CB. Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1993;122:693–6.
221. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 1999;103(9):1345–52.
222. Lubberts E, van den Bersselaar L, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK, et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol.* 2003;170(5):2655–62.
223. Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17

- in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(1):29–37.
224. Rusconi R, Corona F, Grassi A, Carnelli V. Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16 Suppl 2:285–8.
225. Burnham JM, Shults J, Dubner SE, Sembhi H, Zemel BS, Leonard MB. Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2518–27.
226. Roubenoff R. Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):108.
227. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893–9.
228. Anink J, Van Suijlekom-Smit LWA, Otten MH, Prince FHM, van Rossum MAJ, Dolman KM, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:200.
229. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15(6):993–1000.
230. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13(10):777–87.
231. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin*

- North Am. 2011;37(3):415–31.
232. von Tirpitz C, Epp S, Klaus J, Mason R, Hawa G, Brinskelle-Schmal N, et al. Effect of systemic glucocorticoid therapy on bone metabolism and the osteoprotegerin system in patients with active Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15(11):1165–70.
233. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(3):479–82.
234. Devogelaer J-P. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms and therapeutic approach. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(4):733–57.
235. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1319–28.
236. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* 2004;145(4):1835–41.
237. Dalle Carbonare L, Bertoldo F, Valenti MT, Zenari S, Zanatta M, Sella S, et al. Histomorphometric analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Micron.* 2005;36(7-8):645–52.

238. Nakamura I, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Suda T. Regulation of osteoclast function. *Mod Rheumatol.* 2012; 22(2):167–77.
239. Fields AJ, Keaveny TM. Trabecular architecture and vertebral fragility in osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2012 ;10(2):132–40.
240. Wetzsteon RJ, Shults J, Zemel BS, Gupta PU, Burnham JM, Herskovitz RM, et al. Divergent effects of glucocorticoids on cortical and trabecular compartment BMD in childhood nephrotic syndrome. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(3):503–13.
241. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res.* 2003 ;18(5):913–8.
242. von Scheven E, Corbin KJ, Stagi S, Cimaz R. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014 ;12(3):289–99.
243. Lilleby V. Bone status in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(8):580–6.
244. Hansen KE, Kleker B, Safdar N, Bartels CM. A systematic review and meta-analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(1):47–54.
245. Burnham JM, Shults J, Weinstein R, Lewis JD, Leonard MB. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis.* 2006

- Aug;65(8):1074–9.
246. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*. 2007; 119:S166–74.
247. Gnudi S, Butturini L, Ripamonti C, Avella M, Bacci G. The effects of methotrexate (MTX) on bone. A densitometric study conducted on 59 patients with MTX administered at different doses. *Ital J Orthop Traumatol*. 1988; 14(2):227–31.
248. O'Regan S, Melhorn DK, Newman AJ. Methotrexate-induced bone pain in childhood leukemia. *Am J Dis Child*. 1973;126(4):489–90.
249. Schwartz AM, Leonidas JC. Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol*. 1984;11(1):13–6.
250. Scheven BA, van der Veen MJ, Damen CA, Lafeber FP, Van Rijn HJ, Bijlsma JW, et al. Effects of methotrexate on human osteoblasts in vitro: modulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Res*. 1995;10(6):874–80.
251. Bologna C, Edno L, Anaya JM, Canovas F, Vanden Berghe M, Jorgensen C, et al. Methotrexate concentrations in synovial membrane and trabecular and cortical bone in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 1994; 37(12):1770–3.
252. Henderson CJ, Cawkwell GD, Specker BL, Sierra RI, Wilmott RW, Campaigne BN, et al. Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis.

- Arthritis Rheum. 1997;40(11):1967–75.
253. Bianchi ML, Cimaz R, Galbiati E, Corona F, Cherubini R, Bardare M. Bone mass change during methotrexate treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* 1999;10(1):20–5.
254. Dilek K, Ali I, Goksal K, Huseyin T, Guner T. The effects of sulphasalazine on urinary excretion of the hydroxypyridinium crosslinks of collagen in patients with rheumatoid arthritis. *Yonsei Med J.* 2002; 43(4):435–40.
255. Jin C, Zhang P, Zhang M, Zhang X, Lv L, Liu H, et al. Inhibition of SLC7A11 by Sulfasalazine Enhances Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells by Modulating BMP2/4 Expression and Suppresses Bone Loss in Ovariectomized Mice. *J Bone Miner Res.* 2017;32(3):508–21.
256. Simonini G, Giani T, Stagi S, de Martino M, Falcini F. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol.* 2005;44(6):777–80.
257. Brabnikova Maresova K, Jarosova K, Pavelka K, Stepan JJ. Bone status in adults with early-onset juvenile idiopathic arthritis following 1-year anti-TNF α therapy and discontinuation of glucocorticoids. *Rheumatol Int.* 2013;33(8):2001–7.
258. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, van de Stadt RJ, et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006

- ;65(11):1495–9.
259. Billiau AD, Loop M, Le P-Q, Berthet F, Philippet P, Kasran A, et al. Etanercept improves linear growth and bone mass acquisition in MTX-resistant polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(8):1550–8.
260. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(3):R61.
261. Seriola B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF-alpha therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:420–7.
262. Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Dijkmans BAC, Lems WF. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):336–7.
263. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, Gerlag DM, van Eck-Smit BLF, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):373–6.
264. Eekman DA, Vis M, Bultink IEM, Kuik DJ, Voskuyl AE, Dijkmans BAC, et al. Stable bone mineral density in lumbar spine and hip in contrast to bone loss in the hands during long-term treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70:389–90.

265. Haugeberg G, Helgetveit KB, Forre O, Garen T, Sommerseth H, Proven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:289.
266. Axmann R, Bohm C, Kronke G, Zwerina J, Smolen J, Schett G. Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2747–56.
267. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Schett G. Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):396–400.
268. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiogra. *Mod Rheumatol.* 2011;21(1):10–5.
269. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of th. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):33–43.
270. Karsdal MA, Schett G, Emery P, Harari O, Byrjalsen I, Kenwright A, et al. IL-6 Receptor Inhibition Positively Modulates Bone Balance in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor

- Therapy: Biochemical Marker Analysis of Bone Metabolism in the Tocilizumab RADIATE Study (NCT00106522). *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(2):131–9.
271. Chen Y-M, Chen H-H, Huang W-N, Liao T-L, Chen J-P, Chao W-C, et al. Tocilizumab potentially prevents bone loss in patients with anticitrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188454.
272. Tozawa Y, Fujita S, Abe S, Kitamura K, Kobayashi I. Radiological improvement by tocilizumab in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Int.* 2015;57(2):307–10.
273. Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, et al. Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013 ;23(4):667–73.
274. Aoki C, Inaba Y, Choe H, Kaneko U, Hara R, Miyamae T, et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014 ;41(6):1171–7.
275. Stolina M, Schett G, Dwyer D, Vonderfecht S, Middleton S, Duryea D, et al. RANKL inhibition by osteoprotegerin prevents bone loss without affecting local or systemic inflammation parameters in two rat arthritis models: comparison with anti-TNFalpha or anti-IL-1 therapies. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R187.

276. Zhang Y, Milojevic D. Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations. *Paediatr Drugs*. 2017 ;19(3):193–211.
277. Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescents. *Osteoporos Int*. 2001;12(10):887–94.
278. Pettifor JM, Prentice A. The role of vitamin D in paediatric bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):573–84.
279. Koeckhoven E, van der Leeden M, Roorda LD, van Schoor NM, Lips P, de Zwart A, et al. The Association Between Serum 25-hydroxy Vitamin D Level and Upper Leg Strength in Patients with Knee Osteoarthritis: Results of the Amsterdam Osteoarthritis Cohort. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1400–5.
280. Chiang C-M, Ismaeel A, Griffis RB, Weems S. Effects of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength in Athletes: A Systematic Review. *J strength Cond Res*. 2017;31(2):566–74.
281. Rousseau-Nepton I, Lang B, Rodd C. Long-term bone health in glucocorticoid-treated children with rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(3):315.
282. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. 25-hydroxyvitamin D levels and vitamin D deficiency in children with rheumatologic disorders and controls. *J Rheumatol*. 2011;38(9):2000–4.
283. Breslin LC, Magee PJ, Wallace JM, McSorley EM. An evaluation of vitamin

- D status in individuals with systemic lupus erythematosus. *Proc Nutr Soc.* 2011;70(4):399–407.
284. Lim LSH, Benseler SM, Tyrrell PN, Harvey E, Herbert D, Charron M, et al. Predicting longitudinal trajectory of bone mineral density in paediatric systemic lupus erythematosus patients. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1686–91.
285. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–81.
286. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):157–61.
287. Boreham CAG, McKay HA. Physical activity in childhood and bone health. *Br J Sports Med.* 2011;45(11):877–9.
288. Welten DC, Kemper HC, Post GB, Van Mechelen W, Twisk J, Lips P, et al. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res.* 1994;9(7):1089–96.
289. Schoenau E. From mechanostat theory to development of the “Functional Muscle-Bone-Unit”. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005;5(3):232–8.
290. Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M, Sievanen H, Pasanen M, Heinonen A, et al. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med.* 1995;123(1):27–31.
291. Tervo T, Nordstrom P, Nordstrom A. Effects of badminton and ice hockey on bone mass in young males: a 12-year follow-up. *Bone.* 2010;47(3):666–72.

292. Nilsson M, Ohlsson C, Eriksson AL, Frandin K, Karlsson M, Ljunggren O, et al. Competitive physical activity early in life is associated with bone mineral density in elderly Swedish men. *Osteoporos Int.* 2008;19(11):1557–66.
293. Strong WB, Malina RM, Blimkie CJR, Daniels SR, Dishman RK, Gutin B, et al. Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr.* 2005;146(6):732–7.
294. Klepper SE. Exercise in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(5):619–24.
295. Takken T, Hemel A, van der Net J, Helders PJM. Aerobic fitness in children with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2643–7.
296. Stephens S, Singh-Grewal D, Bar-Or O, Beyene J, Cameron B, Leblanc CMA, et al. Reliability of exercise testing and functional activity questionnaires in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1446–52.
297. Klepper SE. Exercise and fitness in children with arthritis: evidence of benefits for exercise and physical activity. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):435–43.
298. van Brussel M, Lelieveld OTHM, van der Net J, Engelbert RHH, Helders PJM, Takken T. Aerobic and anaerobic exercise capacity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):891–7.
299. Roth J, Palm C, Scheunemann I, Ranke MB, Schweizer R, Dannecker GE. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile

- idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1277–85.
300. Felin EMO, Prahalad S, Askew EW, Moyer-Mileur LJ. Musculoskeletal abnormalities of the tibia in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(3):984–94.
301. Manias K, McCabe D, Bishop N. Fractures and recurrent fractures in children; varying effects of environmental factors as well as bone size and mass. *Bone.* 2006;39(3):652–7.
302. Brabnikova Maresova K, Jarosova K, Pavelka K, Stepan JJ. The association between lean mass and bone mineral content in the high disease activity group of adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:51.
303. Trapani S, Civinini R, Ermini M, Paci E, Falcini F. Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int.* 1998;18(2):45–9.
304. Marwaha RK, Garg MK, Bhadra K, Mahalle N, Mithal A, Tandon N. Assessment and relation of total and regional fat mass with bone mineral content among Indian urban adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(9-10):1085–93.
305. Kang DH, Guo LF, Guo T, Wang Y, Liu T, Feng XY, et al. Association of body composition with bone mineral density in northern Chinese men by different criteria for obesity. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(3):323–31.

306. Vogel C, Parsons C, Godfrey K, Robinson S, Harvey NC, Inskip H, et al. Greater access to fast-food outlets is associated with poorer bone health in young children. *Osteoporos Int.* 2016;27(3):1011–9.
307. Lurati A, Cimaz R, Gattinara M, Gerloni V, Teruzzi B, Salmaso A, et al. Skeletal mineralization in a prepubertal female population affected by juvenile idiopathic arthritis. *Reumatismo.* 2008;60(3):224–9.
308. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone.* 2007;41(4):486–95.
309. Alfredo M. Relationship between delayed menarche and bone mineralization in patients affected by juvenile idiopathic arthritis (JIA). *J Clin Dens.* 2006;(9):341.
310. Maimoun L, Coste O, Philibert P, Briot K, Mura T, Galtier F, et al. Peripubertal female athletes in high-impact sports show improved bone mass acquisition and bone geometry. *Metabolism.* 2013;62(8):1088–98.
311. El Badri D, Rostom S, Bouaddi I, Hassani A, Chkirate B, Amine B, et al. Sexual maturation in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2014;34(5):665–8.
312. Benítez-Porres J, López-Fernández I, Raya JF, Álvarez Carnero S, Alvero-Cruz JR, Álvarez Carnero E. Reliability and Validity of the PAQ-C Questionnaire to Assess Physical Activity in Children. *J Sch Health.* 2016;86(9):677–85.
313. Martínez-Gómez D, Martínez-de-Haro V, Pozo T, Welk GJ, Villagra A, Calle

- ME, et al. Reliability and validity of the PAQ-A questionnaire to assess physical activity in Spanish adolescents. *Rev española salud pública*. 2016;83(3):427–39.
314. Carrascosa Lezcano A, Fernandez Garcia JM, Fernandez Ramos C, Ferrandez Longas A, Lopez-Siguero JP, Sanchez Gonzalez E, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):552–69.
315. Vaisto J, Eloranta A-M, Viitasalo A, Tompuri T, Lintu N, Karjalainen P, et al. Physical activity and sedentary behaviour in relation to cardiometabolic risk in children: cross-sectional findings from the Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) Study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11:55.
316. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(4 Suppl 23):S1–9.
317. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg P, Kappy M, Drug, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398–417.
318. de Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use? *International journal of pediatric obesity : IJPO : an official journal of the International Association for the Study*

- of Obesity. 2010; 5:458–60.
319. Marrugan de Miguelsanz JM, Torres Hinojal MC, Alonso Vicente C R del RM. Valoración del estado nutricional. *Pediatría Integr.* 2015;19(4):289.e1–289.e6.
320. Benitez-Porres J, Alvero-Cruz JR, Sardinha LB, Lopez-Fernandez I, Carnero EA. Cut-off values for classifying active children and adolescents using the Physical Activity Questionnaire: PAQ-C and PAQ-A. *Nutr Hosp.* 2016;33(5):564.
321. Gorska A, Urban M, Bartnicka M, Zelazowska-Rutkowska B, Wysocka J. Bone mineral metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis--preliminary report. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2008;10(1):54–62.
322. Henderson CJ, Cawkwell GD, Specker BL, Sierra RI, Wilmott RW, Campaigne BN, et al. Predictors of total body bone mineral density in non-corticosteroid-treated prepubertal children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(11):1967–75.
323. Pereira RM, Corrente JE, Chahade WH, Yoshinari NH. Evaluation by dual X-ray absorptiometry (DXA) of bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16(4):495–501.
324. Closa-Monasterolo R, Zaragoza-Jordana M, Ferre N, Luque V, Grote V, Koletzko B, et al. Adequate calcium intake during long periods improves bone mineral density in healthy children. Data from the Childhood Obesity Project. *Clin Nutr.* 2018;37(3):890–6.

325. Suarez Cortina L, Moreno Villares JM, Martinez Suarez V, Aranceta Bartrina J, Dalmau Serra J, Gil Hernandez A, et al. Calcium intake and bone mineral density in a group of Spanish school-children. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(1):3–9.
326. Lopez-Sobaler AM, Aparicio A, Gonzalez-Rodriguez LG, Cuadrado-Soto E, Rubio J, Marcos V, et al. Adequacy of Usual Vitamin and Mineral Intake in Spanish Children and Adolescents: ENALIA Study. *Nutrients*. 2017;9(2).
327. Stark LJ, Davis AM, Janicke DM, Mackner LM, Hommel KA, Bean JA, et al. A randomized clinical trial of dietary calcium to improve bone accretion in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 2006;148(4):501–7.
328. Cleary AG, Lancaster GA, Annan F, Sills JA, Davidson JE. Nutritional impairment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(12):1569–73.
329. Souza L, Machado SH, Bredemeier M, Brenol JCT, Xavier RM. Effect of inflammatory activity and glucocorticoid [corrected] use on nutritional variables in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(3):601–8.
330. Lofthouse CM, Azad F, Baidam EM, Akobeng AK. Measuring the nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis using the bioelectrical impedance method. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(10):1172–7.
331. Martinez-Vizcaino V, Sanchez Lopez M, Moya Martinez P, Solera Martinez M, Notario Pacheco B, Salcedo Aguilar F, et al. Trends in excess weight and

- thinness among Spanish schoolchildren in the period 1992-2004: the Cuenca study. *Public Health Nutr.* 2009;12(7):1015–8.
332. Rubio-Lopez N, Morales-Suarez-Varela M, Pico Y, Livianos-Aldana L, Llopis-Gonzalez A. Nutrient Intake and Depression Symptoms in Spanish Children: The ANIVA Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(3).
333. Bernabeu C, Cortes E, Moya M. [Evaluation of the nutritional status of a rural child population in a Valencia community: the Pego study]. *Aten primaria.* 1995;16(10):618–22.
334. Comak E, Dogan CS, Uslu-Gokceoglu A, Akbas H, Ozdem S, Koyun M, et al. Association between vitamin D deficiency and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr.* 2014;56(6):626–31.
335. Rosiles VH, Salazar CD, Velazquez RM, Ruiz RR, Clark P. [Determination of 25(OH)D serum levels in children with systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(2):99–105.
336. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(9):1884–92.
337. Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, Hassani A, Chkirate B, Abouqal R, et al. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:115.
338. Munekata R V, Terreri MT, Peracchi OA, Len C, Lazaretti-Castro M, Sarni

- RO, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and biochemical markers of bone metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Braz J Med Biol Res.* 2013;46(1):98–102.
339. Rodriguez-Dehli AC, Riano-Galan I, Fernandez-Somoano A, Navarrete-Munoz EM, Espada M, Vioque J, et al. Hypovitaminosis D and associated factors in 4-year old children in northern Spain. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(4):188–96.
340. Barja-Fernandez S, Aguilera CM, Martinez-Silva I, Vazquez R, Gil-Campos M, Olza J, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index. *J Physiol Biochem.* 2018;74(1):111–8.
341. Cashman KD, Hill TR, Cotter AA, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L, et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1039–44.
342. Roman B, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Perez-Rodrigo C, Aranceta J. How many children and adolescents in Spain comply with the recommendations on physical activity? *J Sports Med Phys Fitness.* 2008;48(3):380–7.
343. Fernandez I, Canet O, Gine-Garriga M. Assessment of physical activity levels, fitness and perceived barriers to physical activity practice in adolescents: cross-sectional study. *Eur J Pediatr.* 2017;176(1):57–65.
344. Roura E, Mila-Villaruel R, Lucia Pareja S, Adot Caballero A. Assessment of Eating Habits and Physical Activity among Spanish Adolescents. The “Cooking and Active Leisure” TAS Program. *PLoS One.*

- 2016;11(7):e0159962.
345. Limenis E, Grosbein HA, Feldman BM. The relationship between physical activity levels and pain in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(2):345–51.
346. Bohr A-H, Nielsen S, Muller K, Karup Pedersen F, Andersen LB. Reduced physical activity in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis despite satisfactory control of inflammation. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015 ;13:57.
347. Bos GJFJ, Lelieveld OTHM, Armbrust W, Sauer PJJ, Geertzen JHB, Dijkstra PU. Physical activity in children with Juvenile Idiopathic Arthritis compared to controls. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):42.
348. Hulsegge G, Henschke N, McKay D, Chaitow J, West K, Broderick C, et al. Fundamental movement skills, physical fitness and physical activity among Australian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(4):425–32.
349. Guzman J, Kerr T, Ward LM, Ma J, Oen K, Rosenberg AM, et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-Out cohort. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):68.
350. Beukelman T, Kimura Y, Ilowite NT, Mieszkalski K, Natter MD, Burrell G, et al. The new Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) registry: design, rationale, and characteristics of patients enrolled in the first 12 months. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017;15(1):30.

351. Mandall NA, Gray R, O'Brien KD, Baildam E, Macfarlane T V, Davidson J, et al. Juvenile idiopathic arthritis (JIA): a screening study to measure class II skeletal pattern, TMJ PDS and use of systemic corticosteroids. *J Orthod.* 2010;37(1):6–15.
352. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS, Muskardin TW, Mason T, Matteson EL. Treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) in a population-based cohort. *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1493–9.
353. Weitzman ER, Wisk LE, Salimian PK, Magane KM, Dedeoglu F, Hersh AO, et al. Adding patient-reported outcomes to a multisite registry to quantify quality of life and experiences of disease and treatment for youth with juvenile idiopathic arthritis. *J patient-reported outcomes.* 2018;2.
354. Hill KM, Laing EM, Hausman DB, Acton A, Martin BR, McCabe GP, et al. Bone turnover is not influenced by serum 25-hydroxyvitamin D in pubertal healthy black and white children. *Bone.* 2012;51(4):795–9.
355. Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J, Chelchowska M, Strucinska M, Oltarzewski M, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers concentrations in vegetarian children. *Med Wieku Rozwoj.* 2009;13(1):34–9.
356. Thiering E, Bruske I, Kratzsch J, Hofbauer LC, Berdel D, von Berg A, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers in a population based sample of German children. *Sci Rep.* 2015;5:18138.
357. Gajewska J, Ambroszkiewicz J, Laskowska-Klita T. Osteoprotegerin and C-

- telopeptide of type I collagen in Polish healthy children and adolescents. *Adv Med Sci.* 2006;51:269–72.
358. Markula-Patjas KP, Ivaska KK, Pekkinen M, Andersson S, Moilanen E, Viljakainen HT, et al. High adiposity and serum leptin accompanied by altered bone turnover markers in severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(12):2474–81.
359. Bayer M. Reference values of osteocalcin and procollagen type I N-propeptide plasma levels in a healthy Central European population aged 0-18 years. *Osteoporos Int.* 2014;25(2):729–36.
360. Dimitri P, Wales JK, Bishop N. Adipokines, bone-derived factors and bone turnover in obese children; evidence for altered fat-bone signalling resulting in reduced bone mass. *Bone.* 2011;48(2):189–96.
361. Matusik P, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J, Malecka-Tendera E. Bone turnover markers in the obese children - relation to gender, body composition and leptin level. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2015;21(4):154–61.
362. Thornton J, Pye SR, O'Neill TW, Rawlings D, Francis RM, Symmons DP, et al. Bone health in adult men and women with a history of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1689–93.
363. Stagi S, Masi L, Capannini S, Cimaz R, Tonini G, Matucci-Cerinic M, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol.* 2010;37(9):1935–43.

364. Janicka-Szczepaniak M, Orczyk K, Szymbor K, Chlebna-Sokol D, Smolewska E. Is it possible to predict a risk of osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis? A study of serum levels of bone turnover markers. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(2):297-302.
365. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(7):1202–9.
366. Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Assessment of the body composition and parameters of the cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:619023.
367. Kushner I, Samols D, Magrey M. A unifying biologic explanation for “high-sensitivity” C-reactive protein and “low-grade” inflammation. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(4):442–6.
368. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med.* 2006;119(2):166.e17–28.
369. Musunuru K, Kral BG, Blumenthal RS, Fuster V, Campbell CY, Gluckman TJ, et al. The use of high-sensitivity assays for C-reactive protein in clinical practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5(10):621–35.
370. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane W V, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362–74.

371. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(3):182–9.
372. Brabnikova-Maresova K, Jarosova K, Pavelka K, Stepan JJ. Serum sclerostin in high-activity adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):460.
373. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med*. 2007;13(2):156–63.
374. Mezil YA, Allison D, Kish K, Ditor D, Ward WE, Tsiani E, et al. Response of Bone Turnover Markers and Cytokines to High-Intensity Low-Impact Exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(7):1495–502.
375. Perpetuo IP, Caetano-Lopes J, Rodrigues AM, Campanilho-Marques R, Ponte C, Canhao H, et al. Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy on Osteoclasts Precursors in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2690402.
376. Lim MJ, Kwon SR, Joo K, Son MJ, Park S-G, Park W. Early effects of tumor necrosis factor inhibition on bone homeostasis after soluble tumor necrosis factor receptor use. *Korean J Intern Med*. 2014;29(6):807–13.
377. Brabnikova Maresova K, Jarosova K, Pavelka K, Stepan JJ. Bone status in adults with early-onset juvenile idiopathic arthritis following 1-year anti-TNFalpha therapy and discontinuation of glucocorticoids. *Rheumatol Int*. 2013;33(8):2001–7.

378. Burnham JM, Shults J, Sembhi H, Zemel BS, Leonard MB. The dysfunctional muscle-bone unit in juvenile idiopathic arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6(4):351–2.
379. Grant PM, Sheikh V, DerSimonian R, Rupert A, Roby G, Pau A, et al. Clinically Indicated Corticosteroids Do Not Affect Bone Turnover During Immune Restoration of Severely Lymphopenic HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2015;31(7):739–44.
380. Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, Saraifoger S, Dubini A, Cornelio F, et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int.* 2003;14(9):761–7.
381. Aggarwal P, Aggarwal A, Gupta S, Misra R. Osteopenia is common in adult male patients with active juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1642–5.
382. Ward KA, Das G, Roberts SA, Berry JL, Adams JE, Rawer R, et al. A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation upon musculoskeletal health in postmenarchal females. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4643–51.
383. Lehtonen-Veromaa MKM, Mottonen TT, Nuotio IO, Irjala KMA, Leino AE, Viikari JSA. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(6):1446–53.
384. Kambas A, Leontsini D, Avloniti A, Chatzinikolaou A, Stampoulis T, Makris K, et al. Physical activity may be a potent regulator of bone turnover

- biomarkers in healthy girls during preadolescence. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(6):598–607.
385. Saber LM, Mahran HNF, Baghdadi HH, Al Hawsawi ZMH. Interrelationship between bone turnover markers, calciotropic hormones and leptin in obese Saudi children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(22):4332–43.
386. Ambroszkiewicz J, Chelchowska M, Szamotulska K, Rowicka G, Klemarczyk W, Strucinska M, et al. Bone status and adipokine levels in children on vegetarian and omnivorous diets. *Clin Nutr.* 2018;23:S0261
387. Rennie KL, Livingstone MBE, Wells JCK, McGloin A, Coward WA, Prentice AM, et al. Association of physical activity with body-composition indexes in children aged 6-8 y at varied risk of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):13–20.
388. Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J, Chelchowska M, Laskowska-Klita T. Serum concentration of biochemical bone turnover markers in vegetarian children. *Adv Med Sci.* 2007;52:279–82.
389. Baecker N, Frings-Meuthen P, Smith SM, Heer M. Short-term high dietary calcium intake during bedrest has no effect on markers of bone turnover in healthy men. *Nutrition.* 2010;26(5):522–7.
390. Zittermann A, Scheld K, Danz A, Stehle P. Wheat bran supplementation does not affect biochemical markers of bone turnover in young adult women with recommended calcium intake. *Br J Nutr.* 1999;82(6):431–5.

391. Adami S, Gatti D, Viapiana O, Fiore CE, Nuti R, Luisetto G, et al. Physical activity and bone turnover markers: a cross-sectional and a longitudinal study. *Calcif Tissue Int.* 2008;83(6):388–92.
392. Pomerants T, Tillmann V, Karelson K, Jurimae J, Jurimae T. Impact of acute exercise on bone turnover and growth hormone/insulin-like growth factor axis in boys. *J Sports Med Phys Fitness.* 2008;48(2):266–71.
393. Lombardi G, Colombini A, Freschi M, Tavana R, Banfi G. Seasonal variation of bone turnover markers in top-level female skiers. *Eur J Appl Physiol.* 2011;111(3):433–40.
394. Leblanc AD, Schneider VS, Evans HJ, Engelbretson DA, Krebs JM. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J Bone Miner Res.* 1990;5(8):843–50.
395. Weiler R, Keen R, Wolman R. Changes in bone turnover markers during the close season in elite football (soccer) players. *J Sci Med Sport.* 2012;15(3):255–8.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ABREVIATURAS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ABREVIATURAS:

ACR: American College of Rheumatology

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil

AIJs: Artritis Idiopática Juvenil de inicio sistémico

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

AntiTNF- α : Antifactor de necrosis tumoral α

bDMOec: Baja densidad mineral ósea para la edad cronológica

CARRA: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire

CIOMS: Consejo de Organizaciones Internacionales de las ciencias Médicas

CMO: Contenido mineral óseo

CTx: Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I

DE: Desviación estándar

DMO: Densidad mineral ósea

DXA: Densitometría de doble energía

EULAR: European League Against Rheumatism

EVA: Escala Visual Analógica

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FAMEb: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos

FAMEs: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos

IC: Intervalo de confianza

IGF1: Factor de crecimiento similar a la insulina

ILAR: International League of Associations for Rheumatology

- IMC:** Índice de masa corporal
- IMG:** Índice de masa grasa
- IMM:** Índice de masa magra
- ISCD:** International Society for Clinical Densitometry
- JADAS:** Juvenile Idiopathic Arthritis Disease Activity Score
- KIDMED:** *Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents*
- MMO:** Marcadores del metabolismo óseo
- MTX:** Metotrexate
- NAD:** Número de articulaciones dolorosas
- NAT:** Número de articulaciones tumefactas
- NAL:** Número de articulaciones limitadas
- NTx:** Telopéptido amino-terminal del colágeno tipo I
- Ln:** Logaritmo neperiano
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- OPG:** Osteoprotegerina
- P1NP:** Propéptido N-terminal del colágeno tipo I
- P1CP:** Propéptido C-terminal del colágeno tipo I
- PAQ-A:** *Physical Activity Questionnaire for Adolescents*
- PAQ-C:** *Physical Activity Questionnaire for Children*
- PCR:** Proteína C reactiva
- PCR-hs:** Proteína C reactiva ultrasensible
- PDC:** Pediatric Position Development Conferences
- PTH:** Hormona paratiroidea
- PTHi:** Paratohormona intacta
- R²:** Coeficiente de determinación corregido

RANK: Receptor activador del factor nuclear kappa B

RANKL: Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B

RIQ: Rango intercuartílico

SAM: Síndrome de activación macrofágica

SDS: Standard deviation score

SEE: Sociedad Española de Epidemiología

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

VSG: Velocidad de sedimentación globular

Z-DMO: Z-score de DMO

Z-SAT: Z-score de DMO ajustado por talla



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Desde que me embarqué en la aventura de llevar a cabo este trabajo han sido muchos los apoyos que he encontrado. A todos ellos, se nombren o no directamente en estas líneas, mi sincero agradecimiento.

Quiero dirigir mis primeras palabras de gratitud a mis pequeños pacientes y a sus familias. Gracias por mostraros siempre dispuestos a participar en cada proyecto que os proponemos y, en concreto en este trabajo, a pesar de las molestias que ellos os haya podido causar. Dicen que es mejor construir niños fuertes que reparar adultos rotos y eso es lo que estamos consiguiendo juntos, que crezcáis cada vez más fuertes. Os merecéis todo nuestro esfuerzo. Sois geniales.

En segundo lugar, dar las gracias a mi directora, maestra, compañera y amiga, la Dra. Esmeralda Núñez. Gracias por enseñarme de primera mano lo bonita que es la Reumatología Pediátrica. Por acogerme, por potenciarme, por entenderme y por cuidarme en todos los sentidos desde el primer minuto. Este trabajo pudo ver la luz gracias a tu generosidad. Por tu enorme implicación, por confiar siempre en mí, por tu apoyo y tu cariño, incluso en momentos complicados, mil gracias.

Al Dr. Carlos Sierra, director de esta Tesis Doctoral. Gracias por tu rigurosidad y por animarme cada día a mejorar cada día este trabajo. Sin tus consejos nunca habría sido posible llegar hasta aquí.

Al Dr. Javier Pérez Frías, tutor de este trabajo. Gracias Javier, por ser siempre tan accesible y tan cercano. Por hacer fácil lo complejo.

A mi compañera, Gisela Díaz-Cordovés, que ha participado activamente en el desarrollo de este proyecto. Hemos formado un gran equipo y es un placer trabajar juntas. Gracias por tu apoyo y por tu valiosa colaboración.

AGRADECIMIENTOS

A mi compañera, Laura Martín, incansable trabajadora. Por tu humildad, por dejarte guiar y por tener siempre una palabra amable para mí. Tu esfuerzo ha sido fundamental para que este proyecto haya llegado a buen fin. Gracias por confiar en mí y por tu gran implicación.

Mi más sincera gratitud a todo el personal del Hospital de Día Pediátrico. A Pepi, a los dos Pacos, a Reinaldo, a Poli, a Remes... sin vuestra colaboración desinteresada yo nunca habría podido finalizar esta Tesis Doctoral. Gracias por sonreír siempre, por atender siempre, por aliviar siempre. Sois un gran ejemplo y os llevo en mi corazón.

No quisiera olvidarme de las personas que han colaborado desde el punto de vista técnico en el desarrollo de esta tesis, especialmente a Tatiana Díaz, responsable del Biobanco, a Jose Rioja desde el laboratorio y a Rosa, que realizó las densitometrías.

Gracias, Paco Jesús, por tu honestidad y tu generosidad. Yo nunca estaría donde estoy ahora de no ser por tí. Gracias, donde quiera que estés, por apostar por mí. Espero no haberte fallado.

Mi agradecimiento al Dr. Antonio Jurado. Nunca habría pensado, Antonio, que tu decisión de ubicarme en la Unidad de Reumatología Pediátrica me traería tantas satisfacciones. Gracias por darme una oportunidad y por lo cercano y cariñoso que siempre te has mostrado conmigo.

Gracias a mis compañeros del hospital, sin vosotros yo nunca habría llegado a ser quien soy ahora. A José Miguel por animarme a no cesar en mi empeño de sacar este proyecto adelante y por sus consejos para que llegara a buen término; a Isabel por su inagotable optimismo; a Begoña por escucharme siempre sin juzgarme. Gracias, David, por guiar mis pasos desde la residencia y enseñarme que se pueden cambiar las cosas. A José Jiménez por su serenidad, por enseñarme que no se tiene más razón por hablar más alto ni en peor tono. Gracias, Ana, por enseñarme que nuestros pacientes

AGRADECIMIENTOS

merecen todos nuestros esfuerzos. Y gracias a mi queridísimo compañero Javier Blasco por su sinceridad sin límites, por creer siempre en mí y por “zarandearme” (en el mejor de los sentidos) siempre que fue necesario desde que empecé mi andadura en esto de la Pediatría.

Gracias a los componentes del Grupo de Trabajo de Osteogénesis Imperfecta y Osteoporosis Infantil de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica por su labor y por el empeño que comparten conmigo en mejorar la salud ósea de los niños a través de la investigación y la divulgación científica. Es un gran placer poder compartir este interés con vosotros.

A mis padres por haber hecho de mí lo que soy ahora. Por enseñarme que cualquier cosa se consigue con esfuerzo, por darme una educación y por animarme a cumplir mis sueños. Sois un apoyo constante en mi vida.

A mis hermanos, Jose y Víctor, por enseñarme a reirme de mis defectos y a afrontar la vida con positividad.

Gracias, Jorge, por ser siempre mi apoyo, por quererme tanto y por anteponer de forma constante mis intereses a los tuyos. Sin tu esfuerzo personal yo nunca podría haber finalizado esta Tesis Doctoral ni tantas otras cosas... Y a mis hijos, Luis y Ana, por enseñarme la importancia de las cosas sencillas, por hacerme siempre sonreír, hasta en los peores momentos. Os quiero un montón.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ANEXOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ANEXOS:

- **APÉNDICE 1: Consentimiento informado**

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Estudio transversal de los pacientes afectados de artritis idiopática juvenil (AIJ) de 5 a 16 años de edad en seguimiento por la Unidad de Reumatología Infantil del HRU Carlos Haya.

Se procederá a la realización de:

- Densitometría de doble absorción (DEXA), prueba destinada a medir la densidad del hueso, que supone una mínima exposición a radiación ionizante.
- Una encuesta dietética y de ejercicio físico a cada paciente.

Se realizarán además diversas determinaciones analíticas para el estudio del metabolismo óseo en sangre, estas muestras se extraerán como parte de la práctica clínica habitual.

Así mismo se recogerán datos antropométricos y de la historia clínica en cada caso, con el objetivo de evaluar el estado óseo de estos pacientes y determinar qué factores influyen en el mismo.

Importancia:

La importancia de este estudio radica en que estudia el estado del hueso en un grupo de pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y osteopenia a largo plazo, como son los niños con AIJ, y trata de determinar qué factores influyen en su desarrollo para poder modificarlos.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La donación/participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

No existen riesgos para las personas participantes en este estudio.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de Unidad de Reumatología Infantil: 951292192.

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Yo (Nombre y Apellidos):

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio “Densidad Mineral Ósea en Niños con Artritis Idiopática Juvenil”
- He recibido suficiente información sobre el estudio “Densidad Mineral Ósea en Niños con Artritis Idiopática Juvenil”
- He hablado con el profesional sanitario informador: Dra. Rocío Galindo/Dra. Esmeralda Núñez/Dra. Gisela Díaz-Cordovés
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si

No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado “Densidad Mineral Ósea en Niños con Artritis Idiopática Juvenil”*

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....

Nombre y apellidos:

Fecha:

Fecha:

• **APÉNDICE 2: Asentimiento informado.**

ASENTIMIENTO INFORMADO (pacientes de 12 o más años)

(anexo al Consentimiento informado del padre/madre/tutor)

“DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN NIÑOS CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL”

D/Dña

Provisto/a de DNI:

y nacido/a en fecha:.....

Declaro que:

Las Dras Rocío Galindo/Gisela Díaz Cordovés/Esmeralda Núñez, como Médicos Especialistas en Reumatología Pediatría del Hospital Materno-infantil de Málaga, en presencia de mis padres o representantes legales me han explicado las características del estudio “*Densidad Mineral Ósea en Niños con Artritis Idiopática Juvenil*” de forma detallada y comprensible.

- He leído la hoja de información que se le ha entregado a mi padre/madre/tutor.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Se me propone y acepto mi participación en dicho estudio.
- Soy consciente que mi participación en este estudio es voluntaria y puedo renunciar a la misma en el momento que yo estime adecuado, así como que la renuncia a participar en el mismo no alterará el manejo clínico de mi enfermedad. Mi decisión será respetada en todo momento.
- Tengo derecho a ser informado (al igual que mis padres) de los resultados obtenidos de las analíticas que se me extraigan. Para recibir dicha información marcaré la casilla correspondiente:

SI deseo ser informado NO deseo ser informado

En Málaga, a de de 201..

Firma del participante

Firma del representante legal

Firma del investigador

• **APÉNDICE 3: Consentimiento para almacenamiento de muestras en Biobanco**



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

BioBanco Hospitalario Carlos Haya
Hospital Civil - Pabellón 5- Sótano Telf: 951 29 02 24
biobanco.hch.sspa@juntadeandalucia.es

COPIA PARA EL PACIENTE

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Este documento sirve para que usted otorgue su consentimiento para donar sus muestras biológicas, o las del sujeto al que representa, al Biobanco indicado, establecimiento público, sin ánimo de lucro, dependiente de la Consejería de Salud/ del Servicio Andaluz de Salud, que acoge colecciones de muestras biológicas concebidas con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, donde serán conservadas hasta que se agoten por su uso, salvo que usted solicitara su eliminación. Las muestras biológicas son un excelente elemento para la investigación de enfermedades. A través de dichas investigaciones se podrán obtener datos que permitirán mejorar el conocimiento sobre la aparición, desarrollo y tratamiento de multitud de enfermedades.

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al profesional sanitario que le explique la información que no comprenda. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no donar su muestra biológica y consulte a personas de su confianza si lo desea. Para consultas que desee plantear posteriormente, podrá dirigirse al Biobanco, a la dirección de correo electrónico: biobanco.hch.sspa@juntadeandalucia.es

Las muestras biológicas donadas y sus datos clínicos asociados se utilizarán de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en adelante Ley de Investigación biomédica).

Es posible que la información obtenida de las investigaciones en las que se utilicen sus muestras no le genere un beneficio directo, pero habrá contribuido al avance de la medicina y del conocimiento de diversas enfermedades, lo que supondrá, sin duda, un beneficio para la sociedad.

La donación es voluntaria y altruista, por lo que usted no tendrá derecho alguno sobre los resultados que pudieran derivarse de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras, de conformidad con la normativa vigente. Su decisión de donar o no, no afectará a su asistencia sanitaria.

En el apartado dedicado al consentimiento (2.3), usted podrá decidir si quiere que sus muestras se conserven de forma codificada (en cuyo caso se protege su identidad con un código anonimizada (eliminandose de forma irreversible toda vinculación con su identidad).

Sus muestras y los datos asociados a las mismas sólo se cederán a terceros que las utilicen en investigación biomédica de manera anónima o disociada. Si, por la naturaleza del proyecto de investigación en el que se utilizara su muestra se necesitaran datos clínicos adicionales, el Biobanco coordinará la obtención de los mismos, siempre que la muestra no hubiese sido anonimizada.

1.1. LO QUE USTED DEBE SABER:

1. Obtención de las muestras

Las muestras serán obtenidas durante el procedimiento médico-quirúrgico al que va a someterse o se ha sometido durante su proceso asistencial, o a través de un procedimiento expreso para obtenerla, según lo indicado en el apartado sobre consentimiento (2.3).

En el caso de que usted done las muestras obtenidas durante procedimientos médico-quirúrgicos asistenciales, no existe ningún inconveniente adicional derivado de la donación de las mismas. Si, por el contrario, las muestras fueran extraídas expresamente para la donación para investigación biomédica podrían existir inconvenientes vinculados con la obtención de las mismas, de las que será convenientemente informado en la hoja de información del procedimiento correspondiente.

2. Utilización de las muestras

Usted autoriza a que las muestras donadas sean utilizadas en investigación biomédica pudiendo establecer restricciones a su utilización.



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

BioBanco Hospitalario Carlos Haya
Hospital Civil - Pabellón 5- Sótano Telf: 951 29 02 24
biobanco.tch.sspa@juntadeandalucia.es

Las muestras sólo podrán ser utilizadas en proyectos de investigación científicamente avalados, que cumplan las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud y que sean autorizados por los órganos competentes, de conformidad con lo establecido en la normativa vigente.

Cuando, por razones de salud, usted o su familia lo necesiten, podrán hacer uso de las muestras, siempre que no se hayan agotado o eliminado y no se encuentren anonimizadas.

3. Disponibilidad de la información sobre la muestra

Si lo solicita, el BioBanco le facilitará la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras donadas, si éstas no hubieran sido anonimizadas.

Al donar sus muestras al BioBanco, en este momento puede no saberse el lugar de realización de los análisis. El BioBanco mantiene un registro detallado del lugar de realización de los análisis realizados. La información que se obtenga puede tener implicaciones para sus familiares, por lo que debe transmitirles dicha información.

4. Posibilidad de ponerse nuevamente en contacto

Puede que sea necesario ponerse en contacto nuevamente con usted, con el fin de recabar datos o muestras adicionales, proporcionarle la información relevante para su salud, salvo que haya solicitado que las muestras sean anonimizadas.

5. Protección de datos y confidencialidad de la información

La información proporcionada en este apartado será aplicable siempre que sus muestras no se encuentren anonimizadas.

Los datos personales recabados serán confidenciales y tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, y la Ley de Investigación biomédica.

Sus datos de carácter personal serán incorporados a un fichero automatizado, debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, cuya titularidad corresponde al Servicio Andaluz de Salud. Sólo los responsables del BioBanco podrán identificar a quién corresponde cada muestra o dato.

Podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos personales, reconocidos en la citada Ley Orgánica 15/1999, con las limitaciones establecidas en dicha Ley. Para ello, deberá dirigirse a la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud, Avenida de la Constitución, núm. 18, de Sevilla.

6. Derecho de revocación del consentimiento

Salvo que sus muestras se encuentren anonimizadas, podrá revocar o retirar, en cualquier momento, el consentimiento prestado. Para ello, deberá dirigirse al BioBanco, pudiendo solicitar la eliminación o la anonimización de las muestras.

Los efectos de la revocación no se extenderán a las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad.

7. Información relativa a análisis genéticos

Salvo que usted manifieste lo contrario en el apartado dedicado al consentimiento, se podrán realizar análisis genéticos.

Excepto si solicita que sus muestras sean anonimizadas, tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas, así como de la información relativa a su salud derivada de dichos análisis, según los términos en que exprese su voluntad en el apartado 2.3.

Si no desea recibir dicha información y ésta fuera necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar o a un representante. La comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para evitar tal perjuicio.

8. Otras consideraciones

Una vez informado/a de los aspectos relacionados con la donación de muestras biológicas Usted deberá firmar el consentimiento informado para la donación.



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio Asesor de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

BioBanco Hospitalario Carlos Haya

Hospital Civil - Pabellón 5- Sótano Telf: 951 29 02 24
biobanco.tch.ssa@juradonadalmaga.es

COPIA PARA EL PACIENTE

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO

2.1. DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (este último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del Donante:

DNI / NIE: NUHSA:

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

DNI / NIE del/de la representante legal:

2.2. PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Apellidos y nombre del profesional Fecha Firma

2.3. CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. declaro bajo mi responsabilidad que he leído y comprendido el Formulario de Información, del que se me ha entregado un ejemplar.

He recibido suficiente información sobre la donación de muestras biológicas y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas y he podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Manifiesto mi voluntad de donar mis muestras biológicas y permitir el tratamiento de los datos asociados a la misma al Biobanco, procedente de:

Excedente del procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico al que va a someterse o se ha sometido.

La obtención de forma expresa.

Asimismo, consiento el tratamiento de los datos clínicos asociados a las muestras.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratadas de la siguiente forma:

Codificada (serán identificadas por un código, desligándose de la información que me identifica, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o

Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo establecer restricciones respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en

Autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente: SI NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:

Autorizo a recibir información de los datos genéticos y otros de carácter personal obtenidos durante la investigación relativa a mi salud: SI NO

Sé que puedo revocar, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En Málaga, a de de 20

El/La Donante

El/La Representante legal (sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio de Análisis de Sangre
CONSEJERÍA DE SALUD

BioBanco Hospitalario Carlos Haya

Hospital Civil - Pabellón 5- Sótano Telf: 951 29 02 24
biobanco.tch.ssa@juntadecatalucia.es

3. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO PARA USO DE MUESTRAS DONADAS:

Yo, D./Dña.
 revoco el consentimiento informado otorgado con fecha (especificar fecha aproximada y/o
 procedimiento:
)

y solicito:

- La eliminación de las muestras donadas
 La anonimización de las mismas

Otras consideraciones:

.....

En a de de

El/La Donante

El/La Representante legal (sólo en caso de
 incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio de Análisis de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

BioBanco Hospitalario Carlos Haya
Hospital Civil - Pabellón 5 - Sótano Telf: 951 29 02 34
biobanco.hch.sspa@juntadeandalucia.es

COPIA PARA HISTORIA

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO

2.1. DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (este último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del Donante:

DNI / NIE:

NUHSA:

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

DNI / NIE del/de la representante legal:

2.2. PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Apellidos y nombre del profesional Fecha Firma

2.3. CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. declaro bajo mi responsabilidad que he leído y comprendido el Formulario de Información, del que se me ha entregado un ejemplar.

He recibido suficiente información sobre la donación de muestras biológicas y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas y he podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Manifiesto mi voluntad de donar mis muestras biológicas y permitir el tratamiento de los datos asociados a la misma al Biobanco, procedente de:

Excedente del procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico al que va a someterse o se ha sometido.

La obtención de forma expresa.

Asimismo, consiento el tratamiento de los datos clínicos asociados a las muestras.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratadas de la siguiente forma:

Codificada (serán identificadas por un código, desligándose de la información que me identifica, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o

Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo establecer restricciones respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en

Autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente: SI NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:

Autorizo a recibir información de los datos genéticos y otros de carácter personal obtenidos durante la investigación relativa a mi salud: SI NO

Sé que puedo revocar, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En Málaga, a de de 20

El/La Donante

El/La Representante legal (sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:



Hospital Regional Universitario
CARLOS HAYA
Servicio Auxiliar de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

BioBanco Hospitalario Carlos Haya

Hospital Civil - Pabellón 5-5º piso Telf: 951 29 02 24
biobanco.lch.usma@unimadandalucia.es

COPIA PARA BIOBANCO

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO

2.1. DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del Donante:

DNI / NIE:

NUHSA:

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

DNI / NIE del/de la representante legal:

2.2. PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Apellidos y nombre del profesional Fecha Firma

2.3. CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. dedaro bajo mi responsabilidad que he leído y comprendido el Formulario de Información, del que se me ha entregado un ejemplar.

He recibido suficiente información sobre la donación de muestras biológicas y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas y he podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Manifiesto mi voluntad de donar mis muestras biológicas y permitir el tratamiento de los datos asociados a la misma al Biobanco, procedente de:

Excedente del procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico al que va a someterse o se ha sometido.

La obtención de forma expresa.

Asimismo, consiento el tratamiento de los datos clínicos asociados a las muestras.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratadas de la siguiente forma:

Codificada (serán identificadas por un código, desligándose de la información que me identifica, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o

Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo establecer restricciones respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en

Autorizo que se pueda contactar conmigo posteriormente: SI NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:

Autorizo a recibir información de los datos genéticos y otros de carácter personal obtenidos durante la investigación relativa a mi salud: SI NO

Sé que puedo revocar, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En Málaga, a de de 20
El/La Donante

El/La Representante legal (sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

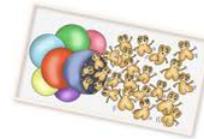
Fdo.:

Fdo.:

• **APÉNDICE 4: Asentimiento para almacenamiento de muestras en Biobanco**

Documento de información. Menores de 14 años
Almacenamiento de muestras en biobanco para investigación biomédica

Para poder entender cómo funciona nuestro cuerpo y por qué nos ponemos enfermos, los investigadores tienen que estudiar nuestros genes, que son como un libro de instrucciones que está en todas nuestras células. Tu participación es importante porque para esta investigación hace falta comparar el libro de instrucciones (los genes) de muchas personas.



Por eso te vamos a proponer que nos des algunas de tus células para que los investigadores puedan estudiarlas.



Como pasa con las cosas que son más importantes de verdad, no le podemos poner un precio a "tu regalo". Por eso no os pagamos con dinero, pero hay otra recompensa mayor, que es contribuir a que la ciencia avance y a que en el futuro otras personas se puedan curar gracias a que tú y otros como tú hayan querido colaborar. Ahora te vamos a contar cómo los científicos van a estudiar tus células.

Puedes hacernos todas las preguntas que quieras mientras te lo explicamos. Nos gustará mucho contestar.

Como vas a venir al hospital a que te hagamos un análisis, podemos utilizar esas células para nuestra investigación.

Tus células son muy importantes para nosotros y por eso se guardará en un lugar especial que se llama biobanco. Bio significa "vida" y "banco" almacén.



En el biobanco se encargarán de que no se estropeen y también de prestarlas para las investigaciones más interesantes.



Existe una lista de todos los biobancos que hay en España que se puede consultar por internet. Si las células se trasladan, en esa lista se explica dónde encontrarlas.

Los investigadores que van a analizar a tus células no necesitan conocer quién eres. Pero los encargados del biobanco guardaremos tu nombre y otros datos en nuestros ordenadores.



Así podremos seguir el rastro de tus células y sabremos a quién se las hemos prestado. Cuando tú también quieras saberlo, pregúntaselo a tus padres y nosotros se lo diremos. Pero cuando tengas 18 años, tú mismo podrás llamarnos o escribirnos.

Si los investigadores encontraran algo que fuera importante para ti, llamaremos a tus padres, se lo contaremos y hablará/n contigo.

También podremos hacer que tus células ya no se utilicen más si tú lo decides cualquier día y por cualquier razón. Nos lo pueden pedir tus padres, o tú cuando cumplas 18 años.

**Muchas gracias
 por tu participación**

Firma de los padres o representante legal

Firma de la persona que ha informado

Fecha y Lugar: En _____ a _____ de _____ del _____.

Biobanco: _____ Teléfono: _____ Email: _____

Dirección: _____

• **APÉNDICE 5: CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire**

NOMBRE: INICIALES: Fecha de la visita: ___/___/___

1

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

2 Hemos confeccionado este cuestionario para tener un mejor conocimiento del modo en que la enfermedad que padece su hijo/a le afecta en su vida diaria. Escoja la respuesta a cada pregunta que describa el grado de dificultad que tuvo su hijo/a **DURANTE LA SEMANA PASADA**. Indique tan solo las dificultades o limitaciones **DEBIDAS A SU ENFERMEDAD** (por ejemplo, si su hijo/a no puede o le cuesta realizar cierta actividad por ser muy pequeño y no por su enfermedad, marque **NO PROCEDE**. Puede añadir al final los comentarios que desee.

3

	Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
4 VESTIRSE Y ASEARSE*					
5 ¿Su hijo/a es capaz de?:					
6 ¿Vestirse, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 ¿Enjabonarse el pelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 ¿Quitarse los calcetines?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 ¿Cortarse las uñas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 LEVANTARSE**					
11 ¿Su hijo/a es capaz de?:					
12 ¿Levantarse de una silla baja o del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 ¿Acostarse y levantarse de la cama o ponerse de pie en la cuna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 COMER***					
15 ¿Su hijo/a es capaz de?:					
16 ¿Cortar la carne con el cuchillo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 ¿Llevarse una taza o un vaso a la boca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 ¿Abrir una caja de cereales nueva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19 CAMINAR****					
20 ¿Su hijo/a es capaz de?:					
21 ¿Caminar al aire libre en terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22 ¿Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23 Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades					
24 Bastón de puño****	<input type="checkbox"/>	Ayudas técnicas para vestirse(gancho para botones, tirador de cremallera, calzador de mango largo, etc.)*		<input type="checkbox"/>	
25 Andador****	<input type="checkbox"/>	Adaptaciones para o cubiertos o lápices****		<input type="checkbox"/>	
26 Muletas****	<input type="checkbox"/>	Silla adaptada****		<input type="checkbox"/>	
27 Silla de ruedas****	<input type="checkbox"/>	Otros (especificar: _____)		<input type="checkbox"/>	
28 Señale para qué actividades necesita su hijo ayuda de otra persona A CAUSA DE SU ENFERMEDAD					
29 Vestirse y asearse*	<input type="checkbox"/>	Comer***	<input type="checkbox"/>		
30 Levantarse**	<input type="checkbox"/>	Caminar****	<input type="checkbox"/>		

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

31		Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
32	HIGIENE PERSONAL ♣					
33	¿Su hijo/a es capaz de?:					
34	¿Lavarse y secarse todo el cuerpo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	¿Entrar y salir de la bañera?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36	¿Sentarse y levantarse del váter u orinal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37	¿Cepillarse los dientes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38	¿Peinarse o cepillarse el pelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39	DESTREZA ♦					
40	Su hijo/a es capaz de?:					
41	¿Coger y bajar de una estantería, situada justo por encima de la cabeza, un objeto pesado como un libro o una caja de juegos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42	¿Agacharse para recoger un papel del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43	¿Ponerse un jersey por la cabeza?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
44	¿Girar la cabeza y mirar hacia atrás por encima del hombro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
45	PRENSIÓN ♠					
46	¿Su hijo/a es capaz de?:					
47	¿Escribir o hacer garabatos con un lápiz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
48	¿Abrir la puerta de un coche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
49	¿Abrir un tarro abierto previamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
50	¿Abrir y cerrar un grifo (no monomando)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
51	¿Girar el pomo de una puerta y empujarla para abrirla?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
52	ACTIVIDADES ♥					
53	¿Su hijo/a es capaz de?:					
54	¿Hacer recados o compras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
55	¿Subir y bajar de un coche, de un coche de juguete o de un autobús?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
56	¿Montar en bicicleta o en triciclo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
57	¿Hacer tareas domésticas como lavar los platos, sacar la basura, hacerse la cama o limpiar su habitación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
58	¿Correr y jugar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
59	Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades					
60	Adaptación para elevar la taza del váter ♣	<input type="checkbox"/>	Barra en la bañera ♣			<input type="checkbox"/>
61	Asiento en la bañera ♣	<input type="checkbox"/>	Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del suelo ♦			<input type="checkbox"/>
62	Abridor de botes de cristal ♣	<input type="checkbox"/>	Ayudas técnicas de mango largo para alcanzar objetos del baño ♣			<input type="checkbox"/>
63	Señale par qué actividades necesita su hijo ayuda de otra persona A CAUSA DE SU ENFERMEDAD					
64	Higiene personal ♣	<input type="checkbox"/>	Agarrar y abrir cosas ♠		<input type="checkbox"/>	
65	Coger cosas ♦	<input type="checkbox"/>	Recados y tareas domésticas ♥		<input type="checkbox"/>	

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL

CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)

- 66 Estamos interesados en conocer el grado de dolor que tiene su hijo a causa de la enfermedad que padece.
En la siguiente línea horizontal **graduada de 0 (SIN DOLOR) a 100 (DOLOR MUY INTENSO)**, señale con un cruz el grado de dolor que usted piensa que ha tenido su hijo/a **A CAUSA DE SU ENFERMEDAD DURANTE LA SEMANA PASADA**.
- 67 Ningún dolor 0 _____ 100 Dolor muy intenso
- 68 Considerando todos los aspectos en que la enfermedad afecta a su hijo/a, valore cómo se desenvuelve en su vida diaria.
Señálelo con una cruz en la siguiente línea horizontal, **graduada de 0 (SE DESENVUELVE MUY BIEN) a 100 (SE DESENVUELVE MUY MAL)**.
- 69 Muy bien 0 _____ 100 Muy mal

• **APÉNDICE 6: Encuesta sobre hábitos nutricionales**

ENCUESTA DE VALORACIÓN HáBITOS NUTRICIONALES EN NIÑOS

Queremos conocer qué tipo de alimentación tienes habitualmente. Para ello, es necesario que rellenes este cuestionario.

Ponga una cruz en el recuadro correspondiente (sólo una cruz en cada fila), según la frecuencia con la que consuma cada alimento:

		Al día					A la semana			Al mes		Nunca/ casi nunca
		5 ó más veces	4 veces	3 veces	2 veces	1 vez	4-6 veces	2-3 veces	1 vez	2-3 veces	1 vez	
Pescado/marisco fresco												
Conservas de pescado/marisco												
Yogur y similares												
Leche (vasos)	Entera											
	Semidesnatada											
	Desnatada											
Queso	Fresco											
	Curado											
	Tranchetes/quesitos											
Otros derivados lácteos (natillas, helados, flan, petit, etc...)												

- ¿La leche que su hijo/a toma habitualmente está enriquecida con calcio?

Sí No

- ¿La leche que su hijo/a toma habitualmente está enriquecida con vitamina D?

Sí No

• **APÉNDICE 7: Cuestionarios de actividad física.**

Cuestionario de actividad física para menores de 12 años (PAQ-C)

Queremos conocer cuál es tu nivel de actividad física en los últimos 7 días (última semana). Esto incluye todas aquellas actividades como deportes, gimnasia o danza que hacen sudar o sentirte cansado, o juegos que hagan que se acelere tu respiración como jugar al pilla-pilla, saltar a la comba, correr, trepar y otras.

Recuerda:

1. No hay preguntas buenas o malas. Esto NO es un examen
2. Contesta las preguntas de la forma más honesta y sincera posible. Esto es muy importante.

1. Actividad Física en tu tiempo libre: ¿Has hecho alguna de estas actividades en los últimos 7 días (última semana)? Si tu respuesta es sí: ¿cuántas veces las has hecho? (Marca un solo círculo por actividad)

	Ninguna	1-2	3-4	5-6	Más de 7
Saltar a la comba					
Patinar					
Jugar a juegos como el pilla-pilla					
Montar en bicicleta					
Caminar (como ejercicio)					
Correr/footing					
Aeróbic/spinning					
Natación					
Bailar/danza					
Badminton					
Rugby					
Montar en monopatín					
Fútbol/ fútbol sala					
Voleibol					
Hockey					
Baloncesto					
Esquiar					
Otros deportes de raqueta					
Balonmano					
Atletismo					
Musculación/pesas					
Artes marciales (judo, kárate, ...)					
Otros _____					



2. En los últimos 7 días, durante las clases de educación física, ¿cuántas veces estuviste muy activo durante las clases: jugando intensamente, corriendo, saltando, haciendo lanzamientos? (Señala sólo una)

- No hice/hago educación física 0
 Casi nunca 0
 Algunas veces.....0
 A menudo 0
 Siempre..... 0

3. En los últimos 7 días, ¿qué hiciste la mayor parte del tiempo en los recreos? (Señala sólo una)

- Sentarte (hablar, leer, hacer la tarea).....0
 Caminar o estar de pie.....0
 Correr o jugar un poco.....0
 Correr y jugar bastante.....0
 Correr y jugar la mayor parte del tiempo.....0

4. En los últimos 7 días ¿qué hiciste normalmente a la hora de la comida (antes y después de comer)? (Señala sólo una)

- Estar sentado (hablar, leer, trabajo de clase)..... 0
 Estar o pasear por los alrededores..... 0
 Correr o jugar un poco 0
 Correr y jugar bastante..... 0
 Correr y jugar intensamente todo el tiempo 0

5. En los últimos 7 días, inmediatamente después de la escuela hasta las 6, ¿cuántos días jugaste a algún juego, hiciste deporte o bailes en los que estuvieras muy activo? (Señala sólo una)

- Ninguno 0
 1 vez en la última semana 0
 2-3 veces en la última semana. 0
 4 veces en la última semana.....0
 5 veces o más en la última semana 0

6. En los últimos 7 días, cuantas días a partir de media tarde (entre las 6 y las 10) hiciste deportes, baile o jugaste a juegos en los que estuvieras muy activo? (Señala sólo una)

- Ninguno 0
 1 vez en la última semana 0
 2-3 veces en la ultima semana 0
 4 veces en la última semana..... 0

5 veces o más en la última semana 0

7. El último fin de semana, ¿cuántas veces hiciste deportes, baile o jugar a juegos en los que estuviste muy activo? (Señala sólo una).

- Ninguno 0
- 1 vez en la última semana 0
- 2-3 veces en la última semana 0
- 4 veces en la última semana..... 0
- 5 veces o más en la última semana 0

8. ¿Cuál de las siguientes frases describen mejor tu última semana? Lee las cinco antes de decidir cuál te describe mejor. (Señala sólo una)

- Algunas veces (1 o 2 veces) hice actividades físicas en mi tiempo libre (por ejemplo, hacer deportes, correr, nadar, montar en bicicleta, hacer aeróbic
- A menudo (3-4 veces a la semana) hice actividad física en mi tiempo libre
- Bastante a menudo (5-6 veces en la última semana) hice actividad física en mi tiempo libre
- Muy a menudo (7 o más veces en la última semana) hice actividad física en mi tiempo libre

9. Señala con qué frecuencia hiciste actividad física para cada día de la semana (como hacer deporte, jugar, bailar o cualquier otra actividad

	Ninguna	Poca	Normal	Bastante	Mucha
Lunes					
Martes					
Miércoles					
Jueves					
Viernes					
Sábado					
Domingo					

10. ¿Estuviste enfermo esta última semana o algo impidió que hicieras normalmente actividades físicas?

- Sí..... 0
- No 0



11. ¿Habitualmente, de lunes a viernes, fuera del colegio, cuánto tiempo AL DÍA pasas...

...viendo la tele	_____ horas
...usando el ordenador	_____ horas
... jugando a videojuegos	_____ horas
... usando el teléfono móvil	_____ horas
...escuchando música	_____ horas
...tocando algún instrumento musical	_____ horas
...leyendo	_____ horas
...escribiendo	_____ horas
...dibujando	_____ horas
...haciendo manualidades	_____ horas
...jugando a juegos de mesa	_____ horas
...descansando	_____ horas

12. ¿Habitualmente, en el fin de semana, cuánto tiempo AL DÍA pasas...

...viendo la tele	_____ horas
...usando el ordenador	_____ horas
... jugando a videojuegos	_____ horas
... usando el teléfono móvil	_____ horas
...escuchando música	_____ horas
...tocando algún instrumento musical	_____ horas
...leyendo	_____ horas
...escribiendo	_____ horas
...dibujando	_____ horas
...haciendo manualidades	_____ horas
...jugando a juegos de mesa	_____ horas
...descansando	_____ horas

NOTA: En los niños mayores de 12 años se anula la pregunta 3

- **APÉNDICE 8: Aceptación del CEIC.**



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Dr. José Cañón Campos
Presidente CEI Málaga Nordeste

CERTIFICA

1.- Que el CEI Málaga Nordeste en su reunión del día 27 Marzo de 2012, ha evaluado la propuesta del investigador: **Dña. Rocío Galindo Zavala**, referido al Proyecto de Investigación:

“Disminución de densidad de masa ósea para la edad cronológica en niños con artritis idiopática juvenil en la provincia de Málaga: Prevalencia, factores de riesgo y valoración de la utilidad de marcadores plasmáticos”.

2.- Considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

3.- La composición del CEI en la reunión de esta aprobación es la siguiente:

Dr. José Cañón Campos
Dr. Alonso Gallardo Miranda
Dr. Miguel Ángel García Ordóñez
Dr. Manuel E Herrera Gutiérrez

Hospital Regional Universitario CARLOS HAYA
Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga
tel. 951 260 600



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Dra. Laura Leyva Fernández
Dra. Aránzazu Linares Alarcón
Dr. Antonio López Téllez
D^{ña}. Inmaculada Lupiáñez Pérez
Dra. Gloria Luque Fernández
Dr. Fermín Mayoral Cleries
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga
D. Antonio J Núñez Montenegro
Dr David Moreno Pérez
Dr Gabriel Oliveira Fuster
Dra. M^ª José Torres Jaén
Dra. M^ª Carmen Vela Márquez
D^{ña} Rosalía M^ª Zamora García

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el

CEI acepta que dicho proyecto de investigación, sea realizado en el **Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga**

Lo que firmo en Málaga, a 28 de Marzo de 2012

Fdo.: José Cañón Campos
Presidente CEI Málaga Nordeste



Hospital Regional Universitario CARLOS HAYA
Asilo Carlos Haya, s.l.n. 29010 Málaga
Tel.: 951 290 000





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA