



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

2019

**ESTUDIO DE FRAGILIDAD ÓSEA EN
POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON
FACTORES DE RIESGO**

Tesis Doctoral presentada para optar al grado de Doctor:

Programa de Doctorado en Medicina

Doctoranda:

Berta Paula Magallares López

Directores:

Dr. Jorge Malouf Sierra

Dra. Dacia Cerdà Gabaroi

Director y Tutor:

Dr Jordi Casademont i Pou

Para el investigador no existe alegría comparable
a la de un descubrimiento, por pequeño que sea

A. Fleming

I. AGRADECIMIENTOS

La realización de un proyecto de la envergadura de una tesis doctoral conlleva un gran esfuerzo y sacrificios no sólo del doctorando sino de todas las personas que de forma directa e indirecta contribuyen a la consecución del objetivo. De la misma manera es necesario el soporte de todas las personas del ámbito personal, familiar y laboral que sin saberlo aportan tanto a este fin.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis, ejes clave en este proyecto y sin cuyo apoyo y experiencia hoy no podría compartir los resultados de esta tesis.

Gracias Jorge por darme ese primer impulso y ayudar a concebir este proyecto.

Muchas gracias Dacia, por tus horas y tu boli de tinta rosa. Llegaste a este proyecto de forma desinteresada y con el paso de los días mi deuda ha sido cada vez mayor contigo. Gracias por todo el soporte científico y personal.

Gracias Jordi, por la orientación, por tu visión, por la experiencia, por hacer tan sencilla la burocracia y por entender las necesidades de los doctorandos.

Muchísimas gracias Ana-Marín, por involucrarte tan activamente, porque nunca me diste un no por respuesta, por esas densitometrías hechas en el día, por conseguir que los niños se queden tan quietos. Sin ti, todo hubiera sido mucho más difícil.

Silvia, compañera de batalla, gracias por todo, por las tardes haciendo densitometrías, por tu disponibilidad a ayudarme a cualquier hora, por tu sonrisa cómplice esas tardes que nos quedamos esperando esos niños que nunca llegaron.

Muchísimas gracias a Ignasi Gich, por la disponibilidad, las correcciones por mail, la paciencia, las explicaciones y por todo lo que he aprendido contigo.

Gracias a todo el Servicio de Pediatría de Sant Pau, porque sin vuestros pacientes, no hubiera sido posible. Gracias especialmente a Jocelyn y a Gloria que mostrasteis tanto interés desde el principio y que tanto habéis contribuido.

Gracias a todos mis compañeros y amigos de Reumatología de Sant Pau, por vuestros oídos, por vuestras propuestas y por estar ahí. Gracias Ivan por las dudas resueltas por móvil. Gracias Patri, Milena y Sandra por el soporte emocional. Gracias Susana por escuchar siempre. Gracias Hye por tus ideas y creer siempre en mi. Gracias Ana por tu pragmatismo. Gracias César por tu humor. Gracias Héctor por tu perseverancia.

Gracias a mi-Iván, por todas las horas sustraídas, por tu paciencia, apoyo y comprensión. Gracias por entenderlo todo.

A mi familia, porque siempre habéis creído en mi, y así me lo habéis demostrado. Gracias a mis padres que fueron los primeros en leerse la tesis. Gracias a mis hermanos por pensar que soy una “superwoman”.

A los pacientes, que son en definitiva los que dan sentido a la investigación clínica y a este proyecto.

Gracias a todos de corazón.

II LISTA ABREVIATURAS

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil

APLV: Alergia a la Proteína de Leche de Vaca

BMO: Baja Masa Ósea

BMOec: Baja Masa Ósea para la edad cronológica

CDR: Cantidad Diaria Recomendada

CE: Cuerpo entero

CMO: Contenido Mineral Óseo

DE: Desviación estandard

DM: Diabetes Mellitus

DMO: Densidad Mineral Ósea

DXA: Absorciometría dual de rayos x (Dual-energy X ray absorptiometry)

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

IMC: Índice de Masa Corporal

INF: Infliximab

ISCD: International Society for Clinical Densitometry

LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

mSv: MiliSievert

MTX: Metotrexate

n: número de casos

NIH: National Institutes of Health (Instituto Nacional de la Salud)

OP: Osteoporosis

PAN: Panarteritis Nodosa

RMq: Resonancia Magnética Cuantitativa

TBS: Trabecular Bone Score

TC: Tomografía Computarizada

TCq: Tomografía Computarizada Cuantitativa

TNF α : Factor de Necrosis Tumoral alfa

III. ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	I
LISTA ABREVIATURAS.....	II
ÍNDICE.....	III
ÍNDICE FIGURAS.....	IV
ÍNDICE TABLAS.....	V
RESUMEN EN INGLÉS.....	VI
RESUMEN EN CASTELLANO.....	VII

1.- INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 Baja Masa Ósea y Osteoporosis Infantil.....	19
1.1.1 Definiciones.....	19
1.1.2 Generalidades.....	20
1.1.2.1 Crecimiento y adquisición de pico de masa ósea.....	20
1.1.2.2 Factores asociados a la adquisición de masa ósea.....	21
1.2 Osteoporosis/ BMOec Primarias.....	23
1.3 Condiciones osteopenizantes y Osteoporosis / BMOec secundarias.....	23
1.3.1 Malabsorción.....	25
1.3.1.1 Celiaquía.....	25
1.3.1.2 Otros trastornos malabsortivos.....	26
1.3.2 Alergias alimentarias.....	27
1.3.2.1 Alergia a las Proteínas le de leche de vaca.....	27
1.3.2.2 Otras alergias alimentarias.....	28
1.3.3 Enfermedades inflamatorias.....	28
1.3.3.1 Artritis Idiopática Juvenil.....	28
1.3.3.2 Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	30
1.3.3.3 Otras enfermedades inflamatorias.....	32
1.3.4 Otras condiciones osteopenizantes.....	31

1.3.4.1	Diabetes Mellitus tipo 1.....	33
1.3.4.2	Enfermedades Hematológicas.....	33
1.3.4.3	Nefropatías.....	34
1.3.5	Fármacos.....	35
1.3.5.1	Corticoides.....	35
1.3.5.2	Inmunosupresores.....	36
1.3.5.3	Anticomiciales.....	37
1.3.5.4	Otros fármacos.....	38
1.4	Diagnóstico por imagen.....	38
1.4.1	Densitometría ósea.....	38
1.4.1.1	Técnicas de ajuste densitométrico.....	40
1.4.2	Trabecular Bone Score.....	41
1.4.3	Otras técnicas de imagen.....	45
1.4.3.1	Tomografía Computerizada Cuantitativa (TCq).....	45
1.4.3.2	Resonancia Magnética Cuantitativa (RMq).....	45
1.4.3.3	Ecografía.....	46
1.4.3.4	Radiografía convencional.....	46
2.-	HIPÓTESIS.....	49
3.-	OBJETIVOS.....	49
3.1	Objetivo principal.....	49
3.2	Objetivos secundarios.....	49
4.-	MATERIAL Y MÉTODOS.....	50
4.1	Diseño del estudio.....	50
4.2	Material.....	50
4.2.2	Características de la muestra.....	50
4.2.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	51
4.2.4	Procedencia de los pacientes.....	51
4.2.5	Procedencia de los controles.....	51
4.2.6	Medios.....	52
4.3	Métodos.....	52
4.3.1	Variables demográficas.....	52

4.3.2	Variables clínicas.....	52
4.3.3	Variables de laboratorio.....	53
4.3.4	Variables densitométricas.....	53
4.3.4.1	Comparación entre bases de datos.....	54
4.3.5	Análisis estadístico.....	54
5.-	RESULTADOS.....	57
5.1	Descripción de la muestra.....	57
5.1.1	Características sociodemográficas y clínicas.....	57
5.1.2	Características antropométricas.....	60
5.1.3	Fracturas.....	61
5.1.4	Tratamientos recibidos.....	63
5.1.4.1	Corticoides.....	62
5.1.4.2	Otros tratamientos.....	64
5.1.5	Consumo de calcio.....	65
5.1.5.1	Suplementación con calcio y/o vitamina D.....	66
5.1.6	Actividad física.....	66
5.1.7	Variables bioquímicas.....	67
5.1.8	Factores de riesgo asociados a BMO.....	68
5.1.8.1	Factores de riesgo por grupos diagnósticos.....	72
5.1.8.2	Factores de riesgo por grupos de edad.....	73
5.1.9	Características densitométricas.....	75
5.1.9.1	Relaciones entre las medidas densitométricas.....	78
5.1.10	Morfometría vertebral.....	81
5.1.11	TBS.....	82
5.1.12	Valores densitométricos y de microarquitectura por grupos diagnósticos.....	84
5.1.13	Valores densitométricos y de microarquitectura por factores de riesgo.....	86
5.2	Descripción del grupo control.....	97
5.3	Comparación entre bases.....	98
6.-	DISCUSIÓN.....	103
7.-	CONCLUSIONES.....	123
8.-	LÍNEAS DE FUTURO.....	125
9.-	BIBLIOGRAFÍA.....	127

IV **ÍNDICE DE FIGURAS**

INTRODUCCIÓN

- Figura 1. Curvas de adquisición de DMO en población española en crecimiento.....	21
- Figura 2. Ejemplo de morfometría vertebral.....	40
- Figura 3. Influencia del volumen en la cuantificación de la densidad mineral ósea mediante DXA.....	41
- Figura 4. Representación gráfica de los principios de TBS.....	43
- Figura 5. Imagen trabecular y TBS.....	44

RESULTADOS

- Figura 6: Actividad física medida por PAC por grupos de edad.....	67
- Figura 7: Actividad física medida por PAC por grupos diagnósticos.....	69
- Figura 8: Relación entre la Z-score de cuerpo entero y la Z-score vertebral.....	78
- Figura 9: Relación entre la Z-score vertebral y la Z-score vertebral ajustada por estatura.....	79
- Figura 10: Relación entre la Z-score de cuerpo entero y la Z-score de cuerpo entero ajustada por estatura.....	80
- Figura 11: Representación de las medias marginales estimadas de la DMO de las principales regiones de interés y TBS por grupos diagnósticos ajustado por edad.....	85
- Figura 12: TBS y número de factores de riesgo.....	93

V ÍNDICE DE TABLAS

INTRODUCCIÓN

- Tabla 1: Recomendaciones ingesta de calcio y vitamina D por grupos de edad.....	21
- Tabla 2: Principales causas de BMOec en niños y adolescentes.....	23
- Tabla 3: Subtipos y características de AIJ.....	28

RESULTADOS

- Tabla 4: Distribución de la muestra por grupos de edad.....	57
- Tabla 5: Especialidades de procedencia de los pacientes de la muestra.....	58
- Tabla 6: Diagnósticos de los pacientes de la muestra.....	58
- Tabla 7: Características antropométricas de la muestra.....	60
- Tabla 8: Número de fracturas en la muestra.....	61
- Tabla 9: Distribución y dosis de corticoides por grupo diagnóstico.....	63
- Tabla 10: Dosis de corticoides en mg/kg por grupo diagnóstico y tiempo de exposición.....	64
- Tabla 11: Consumo medio diario de calcio.....	65
- Tabla 12: Actividad física por grupos de edad.....	67
- Tabla 13: Actividad física por grupos diagnósticos.....	68
- Tabla 14: Número de factores de riesgo para BMOec por grupos diagnósticos.....	73
- Tabla 15: Número de factores de riesgo para BMOec por grupos de edad.....	74
- Tabla 16: Datos densitométricos vertebrales.....	75
- Tabla 17: Datos densitométricos de cuerpo entero.....	75

- Tabla 18: Datos densitométricos de cuello de fémur y fémur total.....	76
- Tabla 19: Valores de DMO de las principales regiones de interés por grupos de edad.....	76
- Tabla 20: Valores de DMO de las principales regiones de interés por género.....	77
- Tabla 21: Fracturas por Morfometría vertebral en pacientes asintomáticos.....	81
- Tabla 22: TBS por grupos de edad.....	82
- Tabla 23: TBS en pacientes con y sin BMOec.....	83
- Tabla 24: DMO de las principales regiones de interés y TBS por grupos diagnósticos ajustado por edad.....	84
- Tabla 25: Proporción de BMOec por grupos diagnósticos.....	85
- Tabla 26: Relación de los factores de riesgo con la DMO de cuerpo entero sin ajustar y ajustado por edad.....	87
- Tabla 27: Relación de los factores de riesgo con la DMO de cuerpo entero sin cabeza sin ajustar y ajustado por edad.....	88
- Tabla 28: Relación de los factores de riesgo con la DMO vertebral sin ajustar y ajustado por edad.....	89
- Tabla 29: Relación de los factores de riesgo con TBS sin ajustar y ajustado por edad.....	90
- Tabla 30: DMO y TBS por grupos de edad y consumo de calcio.....	91
- Tabla 31: Relación de la DMO con en número de factores de riesgo por grupo de edad.....	93
- Tabla 32: Relación de los factores de riesgo con Z-score vertebral sin ajustar y ajustada por talla.....	94

- Tabla 33: Relación de los factores de riesgo con Z-score de cuerpo entero sin ajustar y ajustada por talla.....	95
- Tabla 34: DMO lumbar y TBS en población infantil sana y masculina. Sistema General Electric.....	97
- Tabla 35: DMO vertebral de nuestra muestra tras conversión del sistema Hologic al sistema General Electric, separados por género.....	98
- Tabla 36: Comparación de medias de DMO vertebral entre nuestra muestra y la población sana sin factores de riesgo, por género y edad.....	99
- Tabla 37: Comparación de medias de TBS entre nuestra muestra y la población sana sin factores de riesgo, por género y edad.....	100
- Tabla 38: Comparación de promedios por grupos etarios de DMO vertebral entre nuestra muestra y la población sana sin factores de riesgo.....	101
- Tabla 39: Comparación de promedios por grupos etarios de TBS entre nuestra muestra y la población sana sin factores de riesgo.....	101

VI RESUMEN EN INGLÉS

This doctoral thesis deals with Low Bone Mass for chronological age (LBMca) and infantile Osteoporosis (iOP), both can be asymptomatic and may require an extra effort to get to their diagnosis in pediatric age.

The main objective of this work is to estimate the prevalence of these diseases in patients at risk of presenting them, as well as to evaluate these patient's densitometric characteristics, both quantity through Bone Mineral Density, and quality through Trabecular Bone Score. Secondary objectives include the description of the clinical characteristics of our sample, as well as the comparison of the densitometric findings with those of healthy peers without risk factors.

We included 103 patients aged between 2 and 20 years of age. All of them with at least one risk factor. The presence of a potentially osteopening diagnosis and the inadequate calcium intake that did not reach the daily recommendations were the most prevalent risks factors. Between 6 and 10% of the sample presented LBMca, which varied according to the regions of interest studied and the height adjustment. 5 subjects met iOP criteria for the presence of vertebral fractures. In 4 of them, these fractures were silent and were localized by imaging techniques. TBS was lower in subjects with LBMca measured in the whole body region.

Adolescents and young people BMD was lower in the population with risk factors compared to the healthy population of the same age and gender. TBS was lower in adolescents and young women but higher in the rest of the groups.

VII RESUMEN EN CASTELLANO

La presente tesis doctoral aborda el problema de la Baja Masa Ósea para la edad cronológica (BMOec) y la Osteoporosis infantil (OPi), situaciones que pueden ser silentes y que requieren de una investigación activa para llegar a su diagnóstico en edad pediátrica.

El objetivo principal de esta tesis es estimar la prevalencia de dichas enfermedades en los pacientes con riesgo de presentarlas, así como evaluar las características densitométricas de los mismos, tanto la cantidad ósea mediante Densidad Mineral Ósea, como la calidad ósea mediante Trabecular Bone Score. Los objetivos secundarios han sido describir las características clínicas de esta población y comparar los hallazgos densitométricos con los de población sana sin factores de riesgo.

Se incluyeron 103 pacientes con edades comprendidas entre los 2 y los 20 años de edad. Todos ellos con al menos un factor de riesgo: entre los más prevalentes la presencia de un diagnóstico potencialmente osteopenizante y la ingesta inadecuada de calcio. Entre el 6 y el 10% de la muestra presentaba BMOec, que variaba según la región de interés estudiada y el ajuste de talla. Cinco sujetos presentaban criterios de OPi por presencia de fracturas vertebrales, en 4 de ellos las fracturas fueron silentes y descubiertas mediante técnicas de imagen. TBS resultó inferior en los sujetos con BMOec medida en cuerpo entero.

La DMO de adolescentes y jóvenes fue menor en población con factores de riesgo frente a la población sana de la misma edad y género. TBS fue menor en adolescentes y jóvenes femeninas pero mayor en el resto de grupos estudiados.

1. INTRODUCCIÓN

La baja masa ósea para la edad cronológica (BMOec) y la osteoporosis infantil son la consecuencia de una mineralización incorrecta del hueso en crecimiento, acompañado de una alteración de la microarquitectura del mismo, lo que se traduce en fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a padecer fracturas (1).

Ambas son entidades infradiagnosticadas en nuestro medio y cuya prevalencia se desconoce. La ausencia de diagnóstico de estas enfermedades está asociada, en parte, a la ausencia de manifestaciones clínicas específicas en las fases iniciales de la enfermedad.

En la mayoría de los casos la BMOec y la osteoporosis infantil son secundarias a enfermedades crónicas que condicionan una mala salud ósea, y con ello, un riesgo de fractura incrementado.

La identificación de esta afección antes de la aparición de fracturas y/o deformidades esqueléticas es fundamental para su prevención.

A continuación, se detalla la definición de estas patologías y sus características.

1.1 Baja Masa Ósea y Osteoporosis Infantil

1.1.1 Definiciones

La Baja Masa Ósea para la edad cronológica (BMOec) es un término densitométrico que se utiliza en población en crecimiento. Se aplica cuando el Z-score de la medición de la Densidad Mineral Ósea (DMO) es menor o igual a -2, ajustado por edad y sexo (2).

El Z-score es el valor de la desviación estándar (DE) de la DMO comparado con la población de referencia ajustado por la edad (3). Se calcula restando a la DMO del paciente, la DMO media de su grupo por edad y género, y este valor dividiéndolo entre

la desviación estándar de su grupo por edad y género. Por lo tanto, el Z-score permite una comparación frente a sujetos sanos de la misma edad y género, expresando el número de desviaciones estándar que se aleja la DMO del paciente de la media de los controles sanos de su edad y sexo (4).

La definición de Osteoporosis Infantil requiere de la combinación del criterio densitométrico de BMOec junto al criterio de: Historia clínicamente significativa de fracturas. Se considera historia clínicamente significativa de fracturas la presencia de cualquiera de las siguientes:

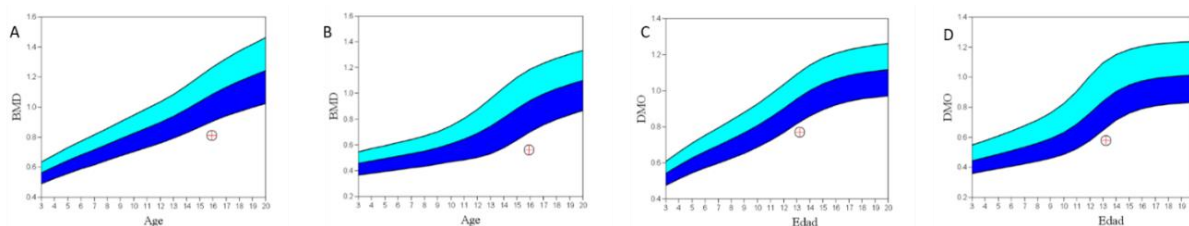
- 2 o más fracturas de huesos largos hasta los 10 años de edad,
- historia de 3 o más fracturas de huesos largos hasta los 19 años de edad,
- la presencia de 1 o más fracturas vertebrales por fragilidad, todas ellas en ausencia de enfermedad local o de traumatismo de alto impacto; las cuales son diagnóstico directo de osteoporosis infantil incluso en ausencia del criterio densitométrico (2).

1.1.2 Generalidades

1.1.2.1 Crecimiento y adquisición de pico de masa ósea

El esqueleto de la población pediátrica presenta una ganancia del capital óseo a lo largo del desarrollo pondo-estatural durante la infancia y la pubertad, derivado del crecimiento óseo y de su mineralización. La masa ósea aumenta desde unos 75-90 gramos al nacer, hasta alrededor de los 2400 gramos en mujeres jóvenes y 3300 gramos en hombres jóvenes. (5, 6) Es en la pubertad cuando el esqueleto alcanza su máximo desarrollo, adquiriéndose hasta el 25% del total del pico de masa ósea (5). Este pico de masa ósea se alcanza entre los 25-30 años para el hueso trabecular y entre los 35-40 para el hueso cortical, aunque el 90% de ambos se adquiere antes de los 20 años (6).

Figura 1: Curvas de adquisición de DMO en población española en crecimiento



Extraído de la base de datos de Hologic. A: Curva de cuerpo entero género masculino. B: Curva de columna vertebral género masculino. C: Curva de cuerpo entero de género femenino. D: Curva de columna vertebral de género femenino. En los 4 ejemplos se aprecia determinación de DMO por debajo de -2 DE, compatible con una BMOec.

El pico de masa ósea está determinado por varios factores, entre ellos la herencia genética (peso específico de hasta el 80% (7)), el género, la dieta, la actividad física, el peso corporal y la actividad hormonal. La presencia de enfermedades crónicas y la exposición a algunos fármacos durante la infancia pueden condicionar una adquisición menor de capital óseo, alcanzando un pico de masa ósea inferior al esperado.

A partir del momento de adquisición del pico de masa ósea, hay una pérdida progresiva de masa ósea. En los casos en los que no se llega a una adquisición óptima de masa ósea, al presentar un capital óseo disminuido, hay un mayor riesgo de fractura, que no sólo perdura, sino que, además, se incrementa en la edad adulta.

1.1.2.2 Factores asociados a la adquisición de masa ósea

Son numerosos los factores que pueden influir en la maduración ósea y en el incremento de capital óseo durante el crecimiento. Sin embargo, hoy en día existen pocos datos acerca del peso específico de cada factor y su importancia a largo plazo.

En población pediátrica sana, entre los factores descritos como posibles factores de riesgo para desarrollar una BMOec, destaca el consumo inadecuado de calcio y de vitamina D en la dieta (7). En la población infantil sana, las recomendaciones de

consumo de calcio y vitamina D por parte de la Asociación Española de Pediatría están recogidas en la tabla 1 (8). Sin embargo, desconocemos si estas recomendaciones son suficientes en población enferma con factores de riesgo asociados, como por ejemplo los niños con problemas malabsortivos, o con procesos con altos requerimientos como las neoplasias o las enfermedades inflamatorias crónicas.

Tabla 1: Recomendaciones ingesta de calcio y vitamina D por grupos de edad

GRUPO DE EDAD	Recomendaciones diarias (mg/día)	Cantidades Máximas (mg/día)
1 a 3 años	700	2500
4 a 8 años	1000	2500
9 a 18 años	1300	3000

Adaptado de las Recomendaciones de la AEP (Asociación Española de Pediatría)(8).

Entre los factores determinantes para una correcta adquisición de masa ósea se encuentra la actividad física, imprescindible para el correcto crecimiento y mineralización del hueso en desarrollo (7), siendo la inactividad física, el principal causante de BMOec y de las fracturas por fragilidad en ciertas enfermedades con capacidad disminuida para la movilización (9).

Otro factor relacionado con la salud ósea en la infancia y adolescencia es el factor ambiental, como la exposición o consumo de tabaco y /o alcohol en edades tempranas de la vida. También es importante una correcta homeostasis de todas las hormonas implicadas en el crecimiento y desarrollo, como la hormona de crecimiento, las gonadotropinas, los esteroides gonadales, la calcitonina, la tiroxina, los factores de crecimiento insulinoideos, entre otros (7).

1.2 Osteoporosis/ BMOec Primarias

Aunque mucho menos frecuentes que las Osteoporosis /BMOec secundarias, también existen las Osteoporosis/BMOec primarias. En 1938 Schippers describió la Osteoporosis Idiopática Juvenil (OIJ), una entidad muy poco frecuente, con menos de 200 casos descritos en la literatura, y cuyo diagnóstico obliga a la exclusión de las causas secundarias de OP. No tiene predilección de género y su etiopatogenia es desconocida, postulándose un desequilibrio en la actividad osteoblástica/osteoclástica, con resultado del incremento de la resorción ósea. La evolución en un alto porcentaje de estos pacientes es a la resolución espontánea en 2 a 4 años (10).

Otra forma primaria de BMOec o de OP juvenil es la Osteogénesis Imperfecta. Es una enfermedad genética que condiciona un aumento de fragilidad ósea secundaria a una alteración en la síntesis de colágeno que provoca una alteración en la microarquitectura ósea, y con ello un mayor riesgo de fracturas. Existen distintos fenotipos de la enfermedad en función de la gravedad clínica y los genes implicados en su desarrollo (11). No ahondaremos en estas entidades patológicas, por su baja frecuencia y por no ser objetivo de estudio de este trabajo.

1.3 Condiciones osteopenizantes y Osteoporosis / BMOec secundarias

Entre las enfermedades osteopenizantes descritas con más frecuencia en edad pediátrica destacan, la hipercalciuria idiopática , las neoplasias y las enfermedades crónicas de la infancia (7). En la tabla 2 se describen las principales causas de BMOec en niños y adolescentes.

Tabla 2. Principales causas de BMOec en niños y adolescentes

Enfermedades genéticas y hereditarias	Osteogénesis imperfecta Hipercalciuria idiopática Síndrome de Marfan Síndrome de Ehlers-Darlos Síndrome de Turner Síndrome de Klinefelter Síndrome de Down Otros (fenilcetonuria, enfermedad de Wilson, Hipofosfatasia, etc)
Enfermedades inflamatorias crónicas	Enfermedades reumáticas (AIJ, LES, dermatomiositis, etc) Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedades endocrinas	Hipogonadismo Síndrome de Cushing Hipertiroidismo Hiperparatiroidismo primario Deficiencia de hormona del crecimiento Diabetes mellitus tipo I
Enfermedades crónicas	Nefropatías Crónicas Infección VIH Talasemia
Enfermedades nutricionales	Malabsorción Deficiencia de calcio Deficiencia de vitaminas (D, C, K) Anorexia nerviosa
Enfermedades neuromusculares	Enfermedad de Duchenne

	Parálisis cerebral
Neoplasias	Leucemia Linfomas
Fármacos	Corticoesteroides Anticonvulsivantes Heparina Metotrexato Ciclosporina Quimioterápicos
Inmovilización	
Osteoporosis Idiopática Juvenil	

Adaptada de Protocolos actualizados al año 2014. Asociación Española de Pediatría.aeped.es/protocolos/ISSN 2171-8172 (7) y de Manual de Enfermedades Óseas de la Sociedad Española de Reumatología. 2ª Ed. Panamericana (6).

1.3.1 Malabsorción

Los trastornos malabsortivos son frecuentes en la infancia. Entre ellos, la celiarquía y las intolerancias alimentarias, como la intolerancia a la lactosa, son cada vez más prevalentes.

1.3.1.1 Celiarquía

La celiarquía tiene una prevalencia de entre el 0,26% (12) y el 1%(13) de la población según las fuentes consultadas. Es una enteropatía crónica e inmunomediada por la ingestión de cereales que contienen gluten (trigo, centeno y cebada) en individuos genéticamente predispuestos (14). Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad son variables, comprendiendo síntomas de malabsorción, esteatorrea, molestias abdominales y retraso en el crecimiento (13, 15). Sin embargo se estima que hasta dos

tercios de los pacientes son asintomáticos (15), complicando así su diagnóstico y correcto tratamiento.

En cuanto a la salud ósea de estos pacientes, aproximadamente el 30% de los niños presentan una BMOec al diagnóstico, con un riesgo aumentado de fracturas (15). Una buena adherencia a la dieta sin gluten promueve un rápido incremento en la DMO, pudiendo alcanzar una recuperación completa de la mineralización en niños alrededor del primer año de tratamiento sin gluten. Aunque existen dudas acerca del tiempo necesario para “normalizar” la DMO hay estudios que la cifran en más de 2 años de dieta sin gluten (16, 17).

No existen unas recomendaciones homogéneas para el control de la BMOec en la celiaquía, pero la mayoría de los autores coinciden en realizar una densitometría ósea al diagnóstico y otra, al menos, al año del tratamiento (15, 16, 18). A partir de ahí, se recomienda hacer seguimiento en niños con una BMOec o en aquellos que no cumplen bien la dieta exenta de gluten (15).

1.3.1.2 Otros trastornos malabsortivos

La intolerancia a la lactosa es otro trastorno malabsortivo frecuente en nuestro medio. En población pediátrica se produce por déficit de lactasa en el intestino, lo que conlleva atrofia en las vellosidades intestinales, y por tanto a un posible déficit nutricional. Es común que se asocie a otras enfermedades malabsortivas como la celiaquía o incluso alergias alimentarias como la alergia a las proteínas de la leche de vaca (19). Un estudio alemán reciente demostró una asociación entre la intolerancia a la lactosa y OP en población adulta (20). Una explicación para esta asociación es el bajo consumo de calcio y vitamina D en la dieta por parte de estos pacientes al eliminar los lácteos de su dieta (21-24). En este sentido, el National Institutes of Health (NIH), un organismo dependiente del Departamento de Salud de los Estados Unidos, elaboró en 2010 un documento de posicionamiento en el que se especificaba las estrategias necesarias de

suplementación para garantizar el consumo apropiado de calcio y otros nutrientes en individuos intolerantes a la lactosa (22). Sin embargo, a día de hoy, no hay recomendaciones específicas en la evaluación de la salud ósea de estos pacientes.

1.3.2 Alergias alimentarias

1.3.2.1 Alergia a las proteínas de la leche de vaca

La Alergia a las proteínas de leche de vaca (APLV) es la alergia alimentaria más frecuente en los lactantes y niños pequeños, afectando hasta un 2,5% de la población infantil (25). La clínica es muy variada y suele debutar en el primer año de vida, al iniciar la lactancia artificial. Los síntomas dependen en gran medida del mecanismo productor. Las reacciones típicamente mediadas por IgE incluyen: urticaria, angioedema y anafilaxia. Las reacciones mixtas pueden manifestarse como dermatitis atópica o esofagitis eosinofílica. Entre las reacciones no mediadas por IgE se encuentran la proctocolitis y la enterocolitis (25). El tratamiento consiste en la suspensión de alimentos que contengan proteínas de leche de vaca.

La APLV se ha descrito como una posible causa de BMOec/OP (1, 26-28). Un estudio reciente demostró que hasta un 6% de niños con APLV presentaban una BMOec, a pesar de un crecimiento pondo-estatural correcto (26). Este dato podría ser debido a la disminución del aporte cálcico secundario a las restricciones dietéticas que suele conllevar(24, 28), y a una posible disminución de la capacidad de absorción de los nutrientes por parte del intestino. Sin embargo, no se han elaborado recomendaciones específicas para el abordaje de este problema asociado ni su monitorización.

1.3.2.2 Otras alergias alimentarias

La alergia alimentaria múltiple y la esofagitis eosinofílica son trastornos que condicionan también restricciones alimentarias, que pueden contribuir a un descenso en el consumo de calcio y vitamina D necesarios para el correcto desarrollo del esqueleto en crecimiento(29-31).

1.3.3 Enfermedades inflamatorias

Durante la infancia las enfermedades inflamatorias crónicas pueden producir alteraciones en el desarrollo y crecimiento, fallo de medro, retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales y BMOec, entre otros. La etiología del desarrollo de BMOec en estas enfermedades es multifactorial e incluye la propia actividad inflamatoria de la enfermedad, los tratamientos empleados y la disminución de la actividad física (32). El efecto de la actividad inflamatoria sobre el hueso no ha sido tan estudiado como en población adulta, pero parece que hay mecanismos que podrían afectar al modelado y al remodelado óseo, ambos imprescindibles para el correcto desarrollo del hueso (32). Estos procesos parecen estar mediados por interleuquinas proinflamatorias, entre las que destacan la IL 1 β , TNF e IL6 (9).

1.3.3.1 Artritis Idiopática Juvenil

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es un conjunto de enfermedades heterogéneas que tienen en común la presencia de artritis de debut en menores de 16 años de edad. Según la clasificación actual se diferencian 7 subtipos, cada uno de ellos con sus características diferenciales. La siguiente tabla resume las principales características de cada subtipo.

Tabla 3: Subtipos y características de AIJ

Sistémica	Artritis de 1 o más articulaciones asociada a fiebre de al menos 2 semanas de duración, y acompañada de al menos uno de los siguientes síntomas: exantema evanescente, adenopatías generalizadas, hepatomegalia/esplenomegalia o serositis.
Oligoartritis	Artritis que afecta de 1 a 4 articulaciones los primeros 6 meses de la enfermedad.
Poliartritis FR positivo	Artritis que afecta a 5 o más articulaciones los primeros 6 meses de la enfermedad, con determinación de FR positivo en al menos 2 ocasiones, separadas 3 meses.
Poliartritis FR negativo	Artritis que afecta a 5 o más articulaciones los primeros 6 meses de la enfermedad, con determinación de FR negativo.
Artritis Psoriásica	Artritis + psoriasis, o Artritis y cualquiera de las siguientes: dactilitis, alteración ungueal psoriásica o historia familiar de psoriasis.
Artritis Relacionada con Entesitis	Artritis + Entesitis o, cualquiera de las dos con al menos 2 de los siguientes: Dolor lumbar/sacroilíaco inflamatorio, HLA B27, varón mayor de 6 años, uveítis anterior aguda e historia familiar positiva.
Artritis Indiferenciada	Aquellas artritis que no cumplen criterios de ninguna de las categorías anteriores, o que cumplen criterios de más de una.

Adaptado de la Clasificación vigente de la ILAR (International League Against Rheumatism) (33).

Las AIJ, en su conjunto, son una de las enfermedades crónicas de la infancia más prevalentes, estimándose una prevalencia de entre 60 a 400 niños por cada 100000 en España (34).

Se ha descrito una mayor proporción de BMOec y de fracturas en población con AIJ que en población sana de las mismas características, incluso en ausencia de tratamiento con corticoides. Además, al alcanzar la vida adulta, estos pacientes siguen presentando una menor DMO y un riesgo de fractura por fragilidad incrementado (9). En los estudios realizados hasta la fecha, las tasas de BMOec son muy variables, desde un 2% en el global de todos los subtipos de AIJ de la muestra en un estudio español reciente (32), hasta un 8% en el subgrupo de mayor incidencia (oligoarticular) en otro estudio estadounidense (35). En parte, esta variabilidad puede explicarse porque muchos de los estudios no siguen las definiciones establecidas actualmente por la ISCD (Internacional Society for Clinical Densitometry) y muchos autores aplicaban sus propios criterios. Tampoco hay unanimidad absoluta acerca del subtipo de AIJ con más prevalencia de BMOec, aunque, de forma general, se apunta al subtipo sistémico y al poliarticular (32, 35, 36). En lo que sí que coinciden los estudios realizados hasta la fecha, es en que en los pacientes con AIJ la DMO es más baja que en sus controles sanos.

Un estudio de 2012 que valoraba por resonancia magnética las deformidades en columna torácica y lumbar en pacientes con AIJ resistentes a tratamiento convencional, describió hasta un 28% de fracturas por compresión vertebral, cumpliendo directamente criterios de Osteoporosis infantil (37).

1.3.3.2 Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) forma parte de otro gran grupo de las enfermedades inflamatorias de la infancia, con una prevalencia estimada de alrededor del 0,4% (38), comprendiendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

La EII es de las enfermedades mejor estudiadas en términos de salud ósea. Se ha descrito un riesgo incrementado de fracturas vertebrales tanto en población pediátrica, incluso al diagnóstico (39), como en adultos (40), en los que se ha descrito, además, hasta un 60% de afectos de osteopenia u osteoporosis, especialmente aquellos con enfermedad de Crohn (41, 42).

Una de las causas relacionadas con este problema en la EII es un menor consumo de calcio en la dieta (43), en parte relacionado con una falsa creencia de la existencia de una mayor proporción de intolerancia a la lactosa en estos pacientes, que condicionaba una restricción en alimentos con contenidos lácteos (41).

Etiopatogénicamente también se apunta a los mecanismos inflamatorios de la propia enfermedad como uno de los principales factores para presentar una BMOec, ya que se ha observado que en niños recientemente diagnosticados, antes de recibir corticoides, presentan una disminución de la masa ósea en comparación con sus controles sanos, especialmente si presentan un Índice de Masa Corporal (IMC) en percentiles bajos o una IL6 excepcionalmente elevada (44). En otro estudio de 2014 se valoró si el tratamiento con Infliximab (INF), un inhibidor del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α), modificaba la DMO, sin poder encontrar una influencia del mismo sobre la DMO. Sin embargo, sí se asoció a una mejoría en el peso de los niños tratados con INF, por lo que postularon que, al mejorar su IMC, podría mejorar de forma indirecta la DMO en los niños con BMOec (45).

Otro factor relacionado con BMOec en los niños con EII, independientemente de la actividad inflamatoria y del IMC es el déficit de Vitamina D (45), por lo que se aconseja monitorizarla y suplementarla en caso de ser necesario (39).

En cuanto a la fracturas por fragilidad, se ha encontrado un riesgo incrementado, especialmente para las fracturas vertebrales, incluso en ausencia de exposición a corticoterapia (39).

Por todo ello los distintos autores recomiendan monitorización de los factores que pueden influir en una correcta adquisición del pico de masa ósea (vitamina D, nutrición, IMC) así como de la DMO, aunque no hay un consenso específico (39, 41, 45).

1.3.3.3 Otras enfermedades inflamatorias

Además de las bien conocidas AIJ y EII, en la infancia existen otros grupos de enfermedades que presentan inflamación sistémica lideradas principalmente por las enfermedades autoinmunes sistémicas. De ellas la más conocida es el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) de inicio infantojuvenil. Si bien su prevalencia no es bien conocida, en el registro español RELESSER hay recogidos hasta 484 casos de LES infantojuvenil (46). Uno de los principales problemas de estos pacientes es el daño acumulado tanto por la propia actividad inflamatoria como por los tratamientos recibidos para su control, y entre este daño acumulado se encuentra la osteoporosis (47).

Otras enfermedades autoinmunes sistémicas son las vasculitis de la infancia, aunque son muy poco prevalentes. Entre las vasculitis de curso crónico, con mayor cascada inflamatoria, susceptibles de precisar tratamiento inmunosupresor, y con ello de presentar más factores de riesgo para BMOec/Osteoporosis, se encuentran la PAN (48) y el déficit de ADA2, que es una vasculitis de causa monogénica (49).

Otro grupo de enfermedades inflamatorias emergentes de inicio infantojuvenil, son las enfermedades autoinflamatorias, en las que se describe una activación inflamatoria sistémica, pero sin la generación de autoanticuerpos, a través de la activación de la inmunidad innata, a diferencia de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Son un grupo heterogéneo, y cada vez mayor, de enfermedades inflamatorias con un amplio rango de gravedad (50). Entre las más frecuentes se encuentra el Síndrome PFAPA (periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis and cervical adenitis), y la más representativa es la Fiebre Mediterránea Familiar. Otras enfermedades

autoinflamatorias son: el síndrome de Déficit de Mevalonato Kinasa, las criopirinopatías y la enfermedad de Behçet de inicio temprano familiar, entre otros.

1.3.4 Otras condiciones osteopenizantes

1.3.4.1 Diabetes Mellitus tipo 1

Se han postulado distintos mecanismos por los cuales los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 1 pueden desarrollar BMOec (51), y se ha descrito que los adolescentes diabéticos tienen menor masa y tamaño óseo en comparación con los adolescentes no diabéticos, a pesar de presentar un crecimiento y una maduración puberales normales(1). Algunos autores han relacionado de forma inversa el nivel de HbA1C y la densidad mineral ósea(52). Sin embargo, no existen unas recomendaciones específicas para la evaluación de la salud ósea en este grupo de pacientes (18).

La DM es la endocrinopatía más frecuente y representativa en la infancia, pero existen otras enfermedades endocrinológicas que también pueden afectar directa o indirectamente tanto a la adquisición de masa ósea como a su calidad, entre las que destacan: el déficit de hormona de crecimiento, el hipogonadismo primario o secundario a enfermedades crónicas, hipertiroidismo o el hipercortisolismo (9).

1.3.4.2 Enfermedades Hematológicas

La población pediátrica con enfermedades hematológicas es especialmente propensa a presentar disminución de la masa ósea debido a la conjunción de múltiples factores de riesgo: la propia enfermedad, las medicaciones usadas en su tratamiento (principalmente los corticoides), la inactividad física asociada, las alteraciones hormonales derivadas de la enfermedad y la radioterapia en los casos que lo requieran (9). En el caso de las leucemias agudas linfoblásticas (LAL), se ha descrito una

disminución de la DMO junto a un aumento de la tasa de fracturas con respecto a población sana ya desde el diagnóstico, la cual persiste a lo largo del tratamiento y seguimiento posteriores (9). En pacientes con trasplante alogénico de médula ósea también se ha descrito una disminución tanto de hueso trabecular como de cortical en tibia mediante Tomografía Computarizada (TC) (53).

Otras enfermedades hematológicas, como la talasemia, también se han relacionado con una mayor proporción de BMOec (54), incluso tras tratamientos definitivos como el trasplante de médula ósea (55). La hemofilia (56), la enfermedad de Fanconi (57) y la anemia falciforme (58) también están asociadas a BMOec.

1.3.4.3 Nefropatías

Las nefropatías en la infancia pertenecen al grupo de las enfermedades con poder osteopenizante, tanto por los tratamientos recibidos (sobre todo corticoides) como por las propias interacciones metabólicas “hueso-riñón” inherentes a la insuficiencia renal (59, 60). En este sentido, en 2015 la Colaboración Cochrane emitió unas recomendaciones para el manejo de las enfermedades metabólicas óseas asociadas a insuficiencia renal en niños (61), pero no existen recomendaciones específicas para el diagnóstico y manejo de la BMOec tanto en insuficiencia renal, con o sin hemodiálisis, como en otras enfermedades como, por ejemplo, el síndrome nefrótico, a pesar de haberse descrito una menor DMO respecto a controles sanos (62).

En el caso de enfermedades renales asociadas a uso crónico de corticoides, Gruppen et al. realizaron una revisión en 2013 con la que concluyeron que en población pediátrica con enfermedades renales en tratamiento con corticoides debería realizarse suplementación con calcio y vitamina D para prevenir la osteoporosis y la BMOec (63).

1.3.5 Fármacos

Las terapias farmacológicas empleadas en muchas de las enfermedades de la infancia pueden presentar también un efecto perjudicial en la adquisición fisiológica de masa ósea. A continuación, se presentan los grupos farmacológicos más relevantes.

1.3.5.1 Corticoides

Los corticoides se usan en población pediátrica en numerosas indicaciones, no sólo en enfermedades autoinmunes y nefropatías, sino también para el manejo de otros procesos inflamatorios como asma, enfermedades autoinflamatorias y pautas de quimioterapia (9).

Los corticoides tienen un efecto deletéreo sobre el hueso por distintos mecanismos, directos e indirectos, que ocurren en 2 fases y que afectan sobre todo al hueso trabecular (9). En una primera fase, al inicio del tratamiento, ocurriría un aumento de la resorción ósea secundaria a un incremento en la supervivencia de los osteoclastos, junto a una disminución de la absorción intestinal de calcio y un incremento de la calciuria mediada por los corticoides externos, entre otros mecanismos. En una segunda fase, a estos mecanismos se añadirían la apoptosis de los osteoblastos maduros y de los osteocitos, lo que conduciría a una menor producción de tejido óseo (9).

Los corticoides además de presentar estos efectos directos sobre el hueso, pueden influir en él a través de otros mecanismos indirectos como por ejemplo, a través de la disminución de la producción de hormonas sexuales o mediante la disminución de la masa muscular (9).

Son numerosos los estudios, tanto en población adulta como en población pediátrica, que relacionan el uso de corticoides con un descenso en la DMO en comparación con

controles sanos (63-66), así como con un incremento de fracturas vertebrales asociadas, o no, a una BMOec (66, 67).

En niños con enfermedades reumatológicas que precisan el uso de corticoides de forma mantenida, se observó una incidencia anual de fractura vertebral durante el primer año de hasta el 6%, siendo la mitad de las fracturas asintomáticas. Se calculó además que cada incremento de 0,5mg/Kg diario de prednisona o equivalente, duplicaba el riesgo de fractura vertebral. Este aumento de fracturas vertebrales se asoció con la disminución de DMO vertebral en los 6 primeros meses de corticoterapia (67).

En otras enfermedades, como en el síndrome nefrótico, también se ha observado una tasa de fracturas vertebrales en el primer año de corticoterapia del 6%, asociado a un Z-score vertebral disminuido frente a población sana (64).

En otro estudio reciente en niños con enfermedad de Crohn, se describió también que hasta el 77% de los casos presentaban BMOec asociada al uso de corticoides sistémicos (68).

En otras enfermedades como las neoplasias hematológicas o sólidas, o los trasplantes de órganos, se considera a los corticoides agentes promotores de mala salud ósea, asociados a BMOec, aunque no está descrito su peso específico frente al resto de los factores acompañantes (63, 66).

Se ha estudiado el efecto de los corticoides inhalados en niños con asma, y aunque en altas dosis podrían estar relacionados con una menor adquisición de masa ósea (69), por lo general no se ha descrito la presencia de BMOec (70).

1.3.5.2 Inmunosupresores

Los inmunosupresores son un grupo amplio y heterogéneo de fármacos, utilizados en diversas situaciones, como enfermedades inflamatorias o sistémicas y son la base de

los tratamientos antineoplásicos. El inmunosupresor más ampliamente empleado en el campo de la reumatología pediátrica es el metotrexate (MTX), cuyo poder osteopenizante está discutido a dosis bajas como las usadas en la AIJ (9, 71, 72), pero cuyo efecto negativo en la adquisición de masa ósea durante la infancia es claro a dosis altas, como por ejemplo las utilizadas en quimioterapia para el cáncer (9, 73, 74).

Los inhibidores de la calcineurina, entre ellos el tacrólimus o sirólimus, son fármacos inmunosupresores usados en el tratamiento de enfermedades inmunomediadas como las uveítis, la psoriasis o las conectivopatías entre otros, así como en la prevención de rechazo en trasplante de órganos sólidos. Estos fármacos también se han señalado como potenciales inductores de BMOec y se han asociado a OP (75).

Otros inmunosupresores clásicos, como la azatioprina y el micofenolato, también se han asociado a BMO en enfermedades como el LES juvenil (76).

Otro gran grupo de fármacos osteopenizantes en su conjunto es el de los quimioterápicos y en la literatura está ampliamente descrito su efecto perjudicial en el hueso, tanto los usados en tumores sólidos (77-79), como en las neoplasias hematológicas (66, 73). Junto a la quimioterapia, en los pacientes oncológicos, la radioterapia también presenta un efecto negativo sobre el hueso (78).

1.3.5.3 Anticomiciales

Los anticomiciales son otro grupo de fármacos que están asociados a BMOec (80). El mecanismo por el cual producen este efecto es mediante la inducción del catabolismo de la 25-hidroxi-vitamina D a través de la estimulación de las enzimas microsomales hepáticas(9). En la práctica clínica habitual se contrarresta este efecto mediante la suplementación de vitamina D en los pacientes con niveles bajos. Los antiepilépticos de nueva generación no presentan este efecto, pero se desconoce si pueden presentar otros mecanismos similares con un resultado parecido (9, 81).

1.3.5.4 Otros fármacos

El tratamiento anticoagulante a largo plazo también se ha asociado a BMOec (82) y a un mayor riesgo de fractura (83). El mecanismo por el cual los anticoagulantes orales ejercen este efecto es porque antagonizan la acción de la vitamina K, disminuyendo la carboxilación de la osteocalcina (84). En cuanto al efecto osteopenizante de la heparina, aunque en población pediátrica no está bien descrito, sí se sabe que es seguro su uso durante el embarazo, y que no parece afectar al desarrollo óseo ni a la maduración esquelética del recién nacido (85).

Asimismo, se ha observado que los análogos de la GRH (Gonadotropin Releasing Hormone), utilizados para el tratamiento de la pubertad precoz y de la baja estatura para la edad, disminuyen la adquisición de masa ósea (86).

1.4 Diagnóstico por imagen

1.4.1 Densitometría ósea

La Densitometría ósea (DXA) es la técnica estándar para la medición de la DMO, siendo de elección en población pediátrica (2), no sólo porque es el método más estudiado y extendido, con unas bases de referencia de normalidad robustas, sino también por la facilidad de la técnica, accesibilidad, rapidez y baja radiación (87).

La adquisición de las imágenes, que serán analizadas posteriormente, se realiza a través de la emisión de un haz dual de rayos X, con una exposición media a rayos X de 0.001 mSv (el equivalente a 3 horas de exposición a la radiación natural de fondo) (88).

Los datos obtenidos de la DXA son el Contenido Mineral Óseo (CMO), en gramos (g), de la región de interés estudiada, así como la Densidad Mineral Ósea (DMO), en g/m², y la comparación con población sana con las mismas características, a través del Z-

score, el cual, expresa el número de desviaciones estándar que la DMO del paciente se aleja de la media de los controles sanos de su edad y sexo (87).

Las regiones de interés de elección para la medición de DMO, CMO y el cálculo de Z-score en población pediátrica son la zona lumbar (vértebras L1 a L4) y el cuerpo entero (excluyendo la cabeza), ya que son las localizaciones esqueléticas más exactas y reproducibles para la medición de las mismas (4, 89). Sin embargo, no todas las marcas de densitómetros vienen equipadas con las bases de datos de referencia de cuerpo entero excluyendo cabeza (90, 91), por lo que no es posible realizar la Z-score excluyendo cabeza y ha de calcularse incluyendo la cabeza.

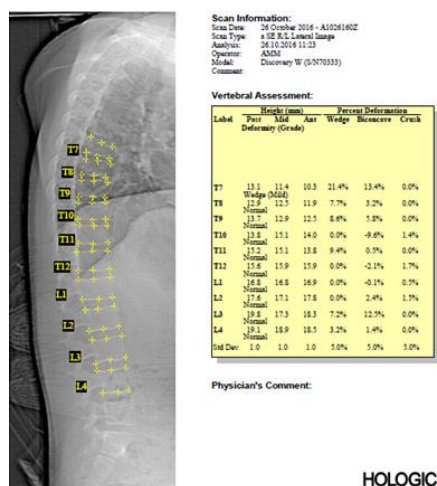
La cadera no se utiliza de rutina a diferencia de la población adulta, porque no es una región fiable para medir la DMO en niños, debido a su gran variabilidad en el esqueleto en desarrollo y su falta de reproducibilidad (2).

Para el análisis de los datos se debe utilizar el software pediátrico ya que el de adultos sobreestima la DMO (3, 92).

El abordaje técnico de cómo realizar una DXA en población pediátrica de forma correcta está ampliamente descrito en la literatura (2, 3). En niños menores de 3 años, en los cuales puede haber dificultad de que se mantengan inmóviles el tiempo necesario para la exploración de cuerpo entero que permita una correcta determinación de DMO (alrededor de 5-6 minutos), se recomienda determinar la CMO y DMO de columna lumbar (2). Además, no existen bases de datos robustas para el cuerpo entero a esta edad (2).

Hoy en día, con la mayoría de los equipos densitométricos actuales, se puede obtener una imagen lateral dorsal y lumbar para el estudio de la morfometría vertebral, que nos permite la valoración de deformidades vertebrales secundarias a fracturas (3), y de esta manera facilitar el diagnóstico de OP infantil.

Figura 2: Ejemplo de morfometría vertebral

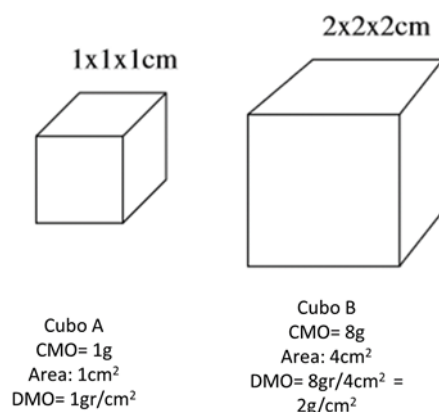


En esta figura se observa la imagen obtenida por DXA de un niño de 11 años de edad. La aplicación del software incorporado permite la medición y cuantificación de la altura vertebral.

1.4.1.1 Técnicas de ajuste densitométrico

En niños con baja estatura (percentil de talla < 3) o retraso del crecimiento, la DMO debe ser ajustada por la altura y realizar la comparación por Z-score de talla (2, 4, 89, 93, 94). De lo contrario, al comparar una vértebra en proporción más pequeña a lo esperable con otra de mayor tamaño, el software infraestima la DMO debido a que la determinación de DMO se basa en la adquisición de una imagen bidimensional de un objeto tridimensional (3). En la imagen 3 se puede observar que la DMO medida por DXA, al ser una determinación de área y no de volumen, se ve influenciada por el tamaño del objeto a estudio. Así vértebras de mayor tamaño, a pesar de presentar un volumen similar, proporcionan una cifra mayor de DMO (91).

Figura 3: Influencia del volumen en la cuantificación de la densidad mineral ósea mediante DXA



Adaptada de: Binkovitz LA, Henwood MJ. (3) En este ejemplo hipotético, dos cubos de distinto tamaño con la misma densidad conocida (1g/cm²) proporcionan dos valores distintos al practicarles la medición mediante DXA.

Se han estudiado numerosas técnicas de ajuste de la DMO para obtener una Z-score lo más precisa posible, independientemente del tamaño del niño a estudio: ajuste por talla absoluta, por talla ajustada a la edad, por peso y por volumen vertebral calculado, entre otros. Todas ellas son técnicas validadas y que ayudan a una mejor predicción del riesgo de fractura en población pediátrica (95). Zemel et al explican la técnica para el ajuste por talla y exponen sus puntos fuertes y débiles, considerándolo el método con menos sesgos (94).

1.4.2 Trabecular Bone Score

Actualmente se sabe que la fragilidad ósea no sólo depende de la cantidad de CMO o de la DMO, sino también de la calidad ósea. De hecho, hay estudios que describen la presencia de fracturas vertebrales en niños en tratamiento con corticoides con una DMO normal (96).

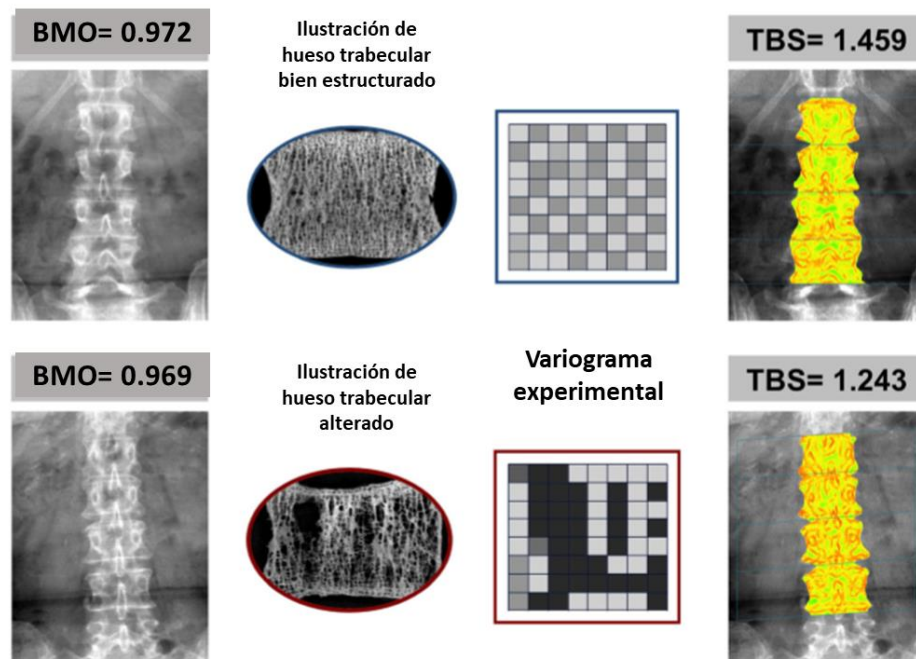
Los factores implicados en la calidad ósea son la geometría ósea, la microarquitectura, la presencia de microdaños estructurales, la tasa de remodelado, el grado de mineralización y las propiedades del colágeno y la matriz mineral (97). El método de referencia para la evaluación directa de la microarquitectura ósea es el estudio histomorfométrico de la biopsia ósea, usualmente de cresta iliaca. Sin embargo, esta técnica es invasiva y además existen dudas sobre si la cresta ilíaca es representativa del resto del esqueleto (98). Otras técnicas que permiten la medición de la microarquitectura ósea son: la Tomografía Computarizada Cuantitativa (qCT) y la Resonancia Magnética Cuantitativa (qRM), pero siguen siendo impracticables para el cribado de rutina (97).

En este contexto, en los últimos años la empresa MEDIMAPS ha desarrollado una nueva tecnología capaz de evaluar la microestructura esquelética basada en imágenes bidimensionales (2D) obtenidas por rayos X, como la radiografía simple o las imágenes DXA de alta calidad. Estas investigaciones han culminado en la creación de un software enfocado a medir la microestructura vertebral de forma no invasiva, a partir de las imágenes de proyección bidimensional adquiridas durante la exploración de la columna lumbar, denominado Trabecular Bone Score (TBS)(98).

La aplicación de este software a la imagen 2D de columna lumbar obtenida por DXA, genera una imagen pixelada. En el caso de hueso bien estructurado, se genera una imagen con gran variación de píxeles con alternancia de densidades de grises (Imagen 3). Sin embargo, un hueso con mala calidad ósea, es decir, con mala estructura trabecular, genera una imagen con poca variación entre sus píxeles con espacios de la misma densidad (gris oscuro o negro) de gran amplitud (98).

La imagen obtenida mediante esta técnica se denomina variograma experimental y se utiliza de forma rutinaria en la valoración de la porosidad de ciertos materiales, por ejemplo, en la construcción.

Figura 4: Representación gráfica de los principios de TBS

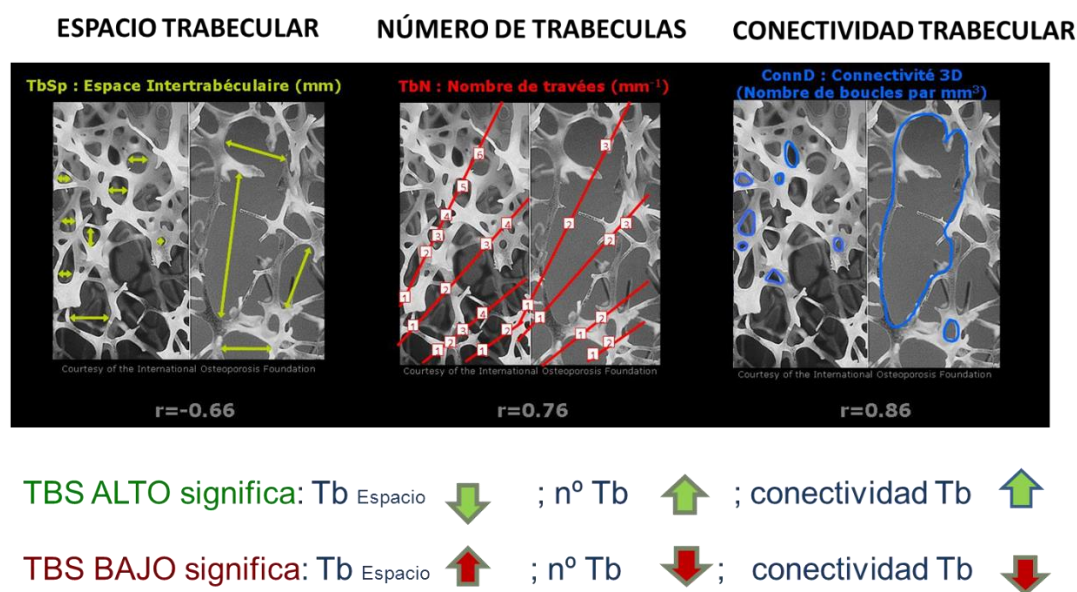


Adaptado de: Silva BC (98).

En el ejemplo de la imagen 3 se observan 2 columnas similares en DMO, pero cuya estructura ósea es diferente. En el primer caso la estructura ósea está preservada proporcionando una imagen con alternancia de píxeles de diferentes grises, y en la segunda presenta una arquitectura ósea de mala calidad, con amplios espacios intraóseos, lo que genera un variograma con poca alternancia de píxeles y en el resultado final un menor TBS.

De esta manera, un número alto de TBS indica una mayor densidad de las trabéculas, una mayor conectividad trabecular, una menor distancia entre las trabéculas, y por tanto, una mayor resistencia a la fractura (Figura 5).

Figura 5: Imagen trabecular y TBS



Adaptado de Hans et al (97). En esta imagen se puede observar las diferencias entre un hueso sano y un hueso degradado en relación a las variables: espacio trabecular, número de trabéculas y conectividad trabecular, que son las variables medidas indirectamente por TBS (97).

En población adulta TBS proporciona información esquelética adicional a la valoración de la DMO y ha demostrado estar fuertemente correlacionada con la microarquitectura ósea, que es independiente de la DMO. TBS tiene, por tanto, el potencial de discernir entre las exploraciones DXA que muestran mediciones de DMO similares, pero con diferente calidad ósea (imagen 4) (97, 98).

En mujeres posmenopáusicas, varios estudios documentaron el valor agregado de TBS a la DXA convencional para la evaluación del riesgo de fractura (99). En este grupo poblacional, se considera que un valor de TBS igual o mayor de 1,350 representa una microarquitectura normal, que entre 1,200 y 1,350 la microarquitectura está parcialmente degradada y que, por debajo de 1,200, esta microarquitectura está alterada y por lo tanto con mayor riesgo de fractura (98).

En población española, recientemente se han descrito los valores de normalidad de TBS en población sana y su evolución con la edad a partir de los 20 años de edad en ambos sexos (100).

En población pediátrica el papel de TBS está aún por estudiar y definir.

1.4.3 Otras técnicas de imagen

Alternativamente a la DXA, se han estudiado otras técnicas de imagen que ayuden en la valoración de la calidad y la cantidad ósea en población pediátrica. A continuación, se describen brevemente, junto con sus ventajas e inconvenientes.

1.4.3.1 Tomografía Computerizada Cuantitativa (TCq)

La TCq es la única técnica capaz de ofrecer una medida volumétrica directa de la región ósea a estudio, sin verse afectada por el tamaño óseo ni por los tejidos circundantes, motivo por el cual no precisa de ajustes como la DXA (101). Sin embargo, esta técnica presenta una alta exposición a radiación ionizante (lo que limitaría su uso en población pediátrica), no está disponible en la práctica clínica habitual y no presenta bases de datos de referencia tan robustas como la DXA (91).

1.4.3.2 Resonancia Magnética Cuantitativa (RMq)

La RMq es una nueva técnica en desarrollo, basada en las imágenes obtenidas por resonancia magnética, capaz de evaluar no sólo las características de la microestructura del hueso trabecular, sino también la existencia de posibles fracturas por insuficiencia. Se trata de una técnica en desarrollo no disponible de forma habitual que, aunque presenta la ventaja de no ser ionizante, tiene la desventaja de precisar una larga

exposición inmóvil, lo que puede conllevar la necesidad de sedación en los niños de más corta edad (101).

1.4.3.3 Ecografía

La ecografía es una técnica basada en el uso de ultrasonidos cuantitativos, que se presenta como una alternativa a la DXA especialmente en población pediátrica. Es una técnica rápida, ausente de contraindicaciones y fácil de reproducir. Sin embargo, es una técnica que no está validada, que incluso en adultos se sigue considerando como complementaria a la DXA, y cuyas regiones de estudio son pequeñas (falanges y calcáneo fundamentalmente) por lo que podrían no ser representativas del resto del esqueleto (101).

1.4.3.4 Radiografía convencional

La radiografía lateral de columna es fundamental hoy en día para la detección de fracturas o deformidades vertebrales, especialmente aquellas asintomáticas(64, 67). Si bien, como se ha comentado anteriormente, la morfometría vertebral adquirida por DXA también es capaz de evaluar estas fracturas, se ha demostrado una mayor sensibilidad de la radiografía convencional a nivel de columna torácica superior (por encima de T8) en población pediátrica (102, 103).

2. HIPÓTESIS

Existen factores de riesgo en relación al individuo, estilo de vida, enfermedad y tratamiento que influyen de forma negativa a la Densidad Mineral Ósea en edad pediátrica.

La microarquitectura ósea, medida por TBS, tiene valores menores en pacientes que presentan 1 o más factores de riesgo para baja densidad mineral ósea comparado con una base de datos de población sana de la misma edad.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Analizar la prevalencia de baja masa ósea para su edad y de osteoporosis infantil de los pacientes con factores de riesgo de presentar fragilidad ósea. Evaluar la DMO mediante DXA de cuerpo entero y vertebral y femoral, y la arquitectura trabecular mediante la aplicación de la técnica TBS.

3.2 Objetivos Secundarios

- Describir las características clínicas y los factores de riesgo de la población pediátrica con factores de riesgo a estudio.
- Evaluar qué factores clínicos y analíticos en relación al individuo, estilo de vida (ingesta de calcio y ejercicio), enfermedad o tratamientos crónicos se asocian a Baja Masa Ósea en pacientes pediátricos.
- Describir la calidad ósea mediante TBS en los distintos grupos de pacientes pediátricos con riesgo aumentado de fragilidad ósea y evaluar su asociación con la DMO, número de fracturas previas y variables clínicas.

- Comparar los datos densitométricos y de microarquitectura ósea obtenidos con los de la población pediátrica sana de la misma edad usando una base de datos poblacional estratificado por grupos de edad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

El estudio se ha realizado en dos partes. Un primer estudio de cohorte ambispectivo para evaluar los factores que se asocian a baja masa ósea. Posteriormente, un estudio de casos controles para comparar la arquitectura trabecular en la población de estudio usando una base de datos poblacional de individuos sanos de la misma edad y sexo.

4.2 Material

4.2.2 Características de la muestra

Los casos de la muestra se corresponden con los pacientes remitidos a la Consulta Externa de Reumatología Pediátrica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau para valoración de salud ósea desde marzo de 2016 hasta marzo de 2018, que cumpliesen los criterios de inclusión y exclusión.

Los controles son sujetos sanos menores de 21 años, incluidos en la base de datos del grupo CETIR, que hubieran firmado el consentimiento informado para el uso y posterior difusión de los datos, así como su inclusión en otros proyectos. El grupo CETIR es una red de asistencia médica especializada en técnicas de imagen, pionero en técnicas densitométricas, con amplia experiencia asistencial e investigadora en el campo de la densitometría.

4.2.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Pacientes menores de 21 años de edad que presenten riesgo de fragilidad ósea, entre ellos: enfermedades malabsortivas o inflamatorias crónicas, enfermedades hematológicas, endocrinopatías, tratamiento con fármacos con potencial osteopenizante, ingesta deficiente de calcio o sedentarismo, y cuyos padres, tutores legales o los mismos pacientes incluidos en caso de mayoría de edad, hayan firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Tratamiento activo osteomodulador en algún momento de su historia farmacológica, como bifosfonatos.

4.2.4 Procedencia de los pacientes

Los pacientes procedieron de la consulta de Reumatología Pediátrica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, que a su vez habían sido derivados desde otras especialidades médicas pediátricas del mismo hospital, entre ellas: Digestivo, Hematología y Nefrología, o bien desde las consultas externas de Reumatología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona para valoración de salud ósea.

4.2.5 Procedencia de los controles

Los controles incluyen 2535 mujeres y 1459 hombres menores de 21 años de edad, todos ellos sanos, del mismo entorno geográfico que los pacientes, que se les había invitado a participar en distintos estudios de metabolismo óseo y que accedieron

mediante consentimiento informado a la explotación de sus datos demográficos y densitométricos.

4.2.6 Medios

La determinación de la DMO vertebral, femoral y de cuerpo entero y TBS en nuestra muestra se realizó con un densitómetro Discovery (Hologic Discovery, Bradford MA, EEUU), equipado con el software TBS iNsight® Medimaps Group, Mérignac, France.

La determinación de la DMO vertebral y de cuerpo entero y TBS en población sana (grupo control), se realizó con un densitómetro iDXA (Lunar, GE), también equipado con el software TBS iNsight® Medimaps Group, Mérignac, France.

4.3 Métodos

4.3.1 Variables demográficas

Se recogieron las siguientes variables demográficas: fecha de nacimiento, sexo y servicio remitente.

4.3.2 Variables clínicas

Las variables clínicas recogidas durante la valoración médica en la consulta externa fueron: peso, talla, diagnósticos previos, fecha de diagnósticos, número de eventuales fracturas previas y sus localizaciones, tratamientos concomitantes y en el caso de tomar o haber tomado en el pasado corticoides, se recogió la duración y dosis de los mismos. En caso de no ser prednisona se calculaba la dosis equivalente mediante tablas de bioequivalencia.

El consumo medio de calcio expresado en miligramos/día se calculó mediante la encuesta INDICAD 2001, encuesta validada para la evaluación de consumo de calcio en población española (104). La administración de esta encuesta se asoció a una anamnesis abierta dirigida y posterior búsqueda del contenido medio de calcio de cada alimento en la Base de Datos Online: www.bedca.net, que está construida con los estándares europeos desarrollados por la Red de Excelencia Europea EuroFIR bajo la coordinación del Ministerio de Sanidad.

La actividad física se midió mediante la administración del cuestionario PAQ-A (Physical Activity Questionnaire for Adolescents) en adolescentes y PAQ-C (Physical Activity Questionnaire for Children) en niños menores de 12 años, en su versión validada en población española (105, 106).

4.3.3 Variables de laboratorio

Se recogieron los siguientes parámetros de laboratorio: calcemia, fosforemia, concentración de vitamina D (determinada mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem) y calciuria en orina de 6 horas. En caso de valores anómalos en esta última determinación, se confirmó mediante la realización de una calciuria de 24 horas.

4.3.4 Variables densitométricas

Mediante la realización de DXA se obtuvieron los siguientes datos: DMO total y subtotal de cuerpo entero excluyendo cabeza, DMO vertebral L1-L4, DMO de cuello femoral y fémur total, así como la Z score de las localizaciones: cuerpo entero, vertebral L1-L4, cuello femoral y fémur total.

Se realizó corrección por estatura de los valores Z score vertebral y de cuerpo entero mediante las fórmulas publicadas por Zemel et al (94).

Con estos datos se calculó la variable BMOec (Z-score de la medición de DMO ≤ -2 , ajustado por edad y sexo (2)).

Se recogieron también los valores calculados por TBS en niños con más de 20kgs (el software no permite la valoración de la microarquitectura ósea en menores de 20 kgs), así como la presencia o no de fracturas vertebrales, valorado por morfometría vertebral aplicando la escala cuantitativa de Genant(107, 108). Esta escala clasifica la presencia de fracturas vertebrales como grado 1 o deformidad leve si la fractura afecta a menos del 25% de la altura de la vértebra, grado 2 o moderada si afecta del 26 al 39% y grado 3 o intensa/grave si es mayor del 40%.

4.3.4.1 Comparación entre bases de datos

Las variables densitométricas de la muestra y de la población sana se obtuvieron, como se ha mencionado anteriormente, mediante equipos densitométricos distintos, por lo que para su comparación, se requirió una corrección al sistema General Electric Healthcare Lunar de los datos de nuestra muestra, obtenidos mediante Hologic, para compararlos con los de la base de normalidad (109).

4.3.5 Análisis estadístico

La estadística descriptiva de las variables recogidas se expone detallando el número de casos y el porcentaje en las variables categóricas, y la media, desviación estándar, rango e intervalo de confianza en las cuantitativas. En las variables ordinales y en las cuantitativas con una distribución anormal se presenta la mediana, la media y el rango intercuartil.

En la estadística inferencial, la relación entre variables categóricas se evalúa utilizando tablas de contingencia y el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

En caso de evaluar variables cuantitativas frente a una categórica de 2 grupos se utiliza el test de T, y en caso de más grupos se emplea un análisis de la varianza.

En el caso de variables ordinales o cuantitativas que presenten una distribución anormal se emplea el test de Mann-Whitney para dos grupos y en caso de más de 2 grupos el test de Kruskal-Wallis.

Para relacionar dos variables cuantitativas se emplea el coeficiente de correlación lineal de Pearson. En caso de que una de ellas sea ordinal (o ambas) o muestre una clara anormalidad se calcula el Cociente de Correlación de Spearman. Adicionalmente se han empleado modelos multivariantes, concretamente modelos de regresión lineal múltiple. Para informar de dichos modelos se facilitan los coeficientes de la ecuación para cada variable, así como el coeficiente de determinación. Para las variables a estudio se realizaron modelos bivariantes y modelos bivariantes corregidos por la edad.

En los resultados clínicamente relevantes se ha calculado los intervalos de confianza al 95 % de dichos resultados.

En todos los casos el nivel para el error de tipo I ha sido el usual del 5% ($\alpha = 0,05$), aproximación bilateral. Todos los análisis se llevaron a cabo mediante el paquete estadístico IBM-SPSS (V25.0)

5. RESULTADOS

5.1 Descripción de la muestra

5.1.1 Características sociodemográficas y clínicas

Se incluyeron 103 pacientes con, al menos, un factor de riesgo asociado a desarrollo de BMOec. Entre estos factores se encuentran: la presencia de uno o más diagnósticos potencialmente osteopenizante, la toma de corticoides en el presente o en el pasado, la toma de fármacos que puedan afectar al funcionamiento normal del metabolismo mineral óseo como por ejemplo inmunosupresores o anticoagulantes, la ingesta inadecuada de calcio y el sedentarismo. Estos factores de riesgo para BMOec se describen ampliamente en el apartado 5.1.8.

El 52,4% de la muestra era de sexo femenino. La media de edad fue de 9,8 años, con una desviación estándar (DE) de 4,7 y un rango de 2 a 20 años. En la tabla 4 se describe su distribución por grupos de edad de la muestra.

Tabla 4: Distribución de la muestra por grupos de edad

Grupo de edad	Rango de edad (años)	Sujetos (N)	Porcentaje (%)
Preescolar	2-3	9	8,7
Escolar	4-9	33	32
Adolescente	10-17	55	53,4
Joven	18-20	6	5,8

La distribución del género no fue homogénea entre los grupos de edad, con una mayor proporción de sexo masculino en el grupo de preescolar (66,7%), y menor en el grupo de los jóvenes (16,7%). En los grupos de escolares y adolescentes la proporción fue más homogénea, con un 54,5% y un 43,6% de género masculino respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,204$).

El 80% de la muestra lo constituían pacientes de etnia caucásica, seguido de un 10% de latinos y un 7% de árabes. Las etnias gitana, asiática e india constituían un 1% cada una.

Las especialidades de procedencia de los pacientes y su distribución por diagnósticos se pueden observar a continuación, en las tablas 5 y 6.

Tabla 5: Especialidades de procedencia de los pacientes de la muestra

Especialidades de procedencia	n (%)
Apto Digestivo	47 (45,6)
Reumatología	31 (30,1)
Nefrología	16 (15,5)
Unidad Metabolismo Óseo	4 (3,9)
Pediatría Primaria	3 (2,9)
Hematología	1 (1)
Traumatología	1 (1)

Tabla 6: Diagnósticos de los pacientes de la muestra

Diagnósticos	n (%)
Malabsorción/ Alergias alimentarias	47 (46,6)
Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)	18 (17,5)
Nefropatías	18 (17,5)
Enfermedades Hematológicas	7 (6,8)
Vasculitis	4 (3,9)
Conectivopatías	4 (3,9)
Enfermedades Autoinflamatorias	3 (2,9)
Endocrinopatías	1 (1)

De los pacientes incluidos con trastornos digestivos, 19 presentaban APLV, 18 celiaquía, 7 alergia alimentaria múltiple y 1 una esofagitis eosinofílica. También se incluyó un paciente con una EII tipo Crohn y otro con síndrome de intestino corto.

La distribución de subtipos de AIJ fue la siguiente: 9 oligoarticulares, 3 poliarticulares, 3 artritis relacionada con entesitis, 2 psoriásicas y 1 sistémica. De todos ellos, 5 presentaban actividad inflamatoria en el momento de la recogida de datos.

Las nefropatías recogidas fueron: Síndrome nefrótico en 14 pacientes, acidosis tubular renal en 1 paciente, e insuficiencia renal crónica en 3, uno de los cuales era transplantado renal. De los 14 pacientes con síndrome nefrótico, 4 estaban activos en el momento de la recogida de los datos.

En cuanto a las enfermedades hematológicas, 5 pacientes presentaban LAL (4 de ellos con enfermedad de injerto contra huésped) y 2 presentaban linfomas.

Las vasculitis incluían 2 pacientes con diagnóstico de panarteritis nodosa y 2 con Behçet.

En el grupo de conectivopatías se incluyeron 2 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), una paciente con una hepatitis autoinmune y otra paciente con una fascitis eosinofílica.

Las enfermedades autoinflamatorias fueron: déficit de ADA2, Fiebre mediterránea familiar y Síndrome PFAPA.

El paciente incluido con un trastorno endocrinológico estaba afecto de una hipoplasia hipofisaria.

En 6 casos, además de un diagnóstico principal, motivo de derivación para valoración de salud ósea, los pacientes presentaban un segundo diagnóstico potencialmente osteopenizante: DM tipo 1 en 2 casos (uno con una celiaquía y otro con síndrome nefrótico), APLV (en un paciente con síndrome nefrótico), alergia alimentaria múltiple

(en un paciente con AIJ), colectomía parcial (en el caso con Crohn) e hipopituitarismo (en un paciente con LAL).

Once pacientes presentaban enfermedad activa en el momento de la inclusión en el estudio y recogida de los datos, de los cuales 4 eran pacientes diagnosticados de AIJ (1 poliarticular, 2 oligoarticulares y 1 ARE), 4 eran pacientes nefrológicos (síndrome nefrótico), 1 presentaba un síndrome PFAPA en brote que requería corticoterapia, 1 presentaba una LAL activa y 1 era una paciente con LES con actividad.

5.1.2 Características antropométricas

Las características antropométricas de la muestra se resumen en la tabla 7.

Tabla 7: Características antropométricas de la muestra

		Peso (kgs)	Percentil peso	Talla (cms)	Percentil talla
Preescolar	Media	14,8	55,33	98	68,8
	Mediana	15,1	65	97,5	72
	Rango	12-17,3	10-86	108-90	25-95
Escolar	Media	22,26	49,82	121	71,9
	Mediana	21	48	123	79
	Rango	14,3-41,5	1-97	106,8-140	1-99
Adolescente	Media	49,9	55,2	154,2	46,9
	Mediana	50,5	59	154,7	45
	Rango	25,1-85,3	1-99	130-183,5	2-99

El grupo de los jóvenes (de 18 a 20 años) estaba constituido por 5 mujeres y 1 hombre. En el grupo femenino el peso medio fue de 59,6 kgs y la talla media de 158,3 cms; el índice de masa corporal medio (IMC) fue de 23,82, correspondiendo a normopeso en 4 casos y a obesidad tipo 1 en el restante (IMC de 31,45).

En el caso del paciente varón, presentaba una estatura de 160 cms y un peso de 49,4 kgs, correspondiendo a un IMC de normopeso.

El 8,7% de la muestra presentaba bajo peso, considerando como tal presentar un percentil menor o igual a 3 con respecto a la población de su misma edad y sexo. El 15,5% presentaba un percentil menor o igual al percentil 10, y un 8,7% un peso mayor o igual al percentil 97.

Con respecto a la talla, el 6,8% presentaban un percentil menor o igual a 3, y el 15,5% menor o igual a 10. El 4,9% presentaba un percentil de talla mayor o igual al percentil 97.

5.1.3 Fracturas

El número de fracturas de huesos largos o vertebrales presentado por los pacientes hasta el momento de la inclusión en el estudio se puede ver en la tabla 8.

Tabla 8: Número de fracturas en la muestra

	n (%)	Fracturas de huesos largos o vertebrales (n)
1 fractura	12 (11,6)	8
2 fracturas	4 (3,8)	4
3 o más fracturas	2 (1,9)	6
Ninguna fractura	85 (82,5)	-

n: número de pacientes que presentaron fracturas

Para cumplir el criterio de historia de fractura clínicamente significativa tienen que presentarse 2 fracturas de huesos largos antes de los 10 años o bien 3 fracturas de huesos largos antes de los 19 años de edad. Las fracturas vertebrales, en cualquier número, se consideran también incluidas en este término.

De los 12 pacientes que presentaban una sola fractura, 4 no eran fracturas de huesos largos ni vertebrales por lo que no podían formar parte del criterio de historia de fracturas

clínicamente significativa. De los 8 pacientes restantes, las fracturas fueron: 7 fracturas de extremidad superior (cúbito o radio) y 1 de inferior (tibia).

De los 4 pacientes que presentaban 2 fracturas, en uno de ellos, una de las fracturas era vertebral por lo que cumplía directamente con el diagnóstico de OPI. De los otros 3 ninguno cumplía criterios para considerarlos con historia de fracturas significativa, en dos de ellos por las características de las fracturas: fractura arrancamiento de espina iliaca y epifisiolisis de maléolos peroneales en uno de los casos y en otro caso las fracturas eran una de húmero y otra de una falange de la mano. En el tercer caso ambas fracturas eran de radio, pero después de los 10 años de edad, por lo que tampoco cumplía el criterio de historia de fracturas significativa.

En los 2 pacientes que presentaban 3 fracturas, todas estas fracturas se trataban de fracturas vertebrales.

5.1.4 Tratamientos recibidos

5.1.4.1 Corticoides

El 39% de la muestra había recibido en alguna ocasión tratamiento sistémico con corticoides y el 19,4% lo estaba tomando en el momento de inclusión en el estudio con una dosis actual media de prednisona de 6,9 mg/día y un rango de 1,125 a 40 mg.

El número pacientes con corticoides por grupo diagnóstico y el porcentaje con respecto al total de pacientes en tratamiento con corticoides en el presente o en el pasado se puede observar en la tabla 9, junto a la dosis media recibida por grupo en la actualidad, la dosis acumulada en el último año y en total.

Tabla 9: Distribución y dosis de corticoides por grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Corticoides previos n (%)	Corticoides actuales n (%)	Dosis media prednisona actual y rango (mg/día)	Dosis acumulada último año (media)(mg)	Dosis acumulada total (media)(mg)
Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)	3 (14,3%)	5 (25%)	4,5 (2,5 - 20)	1373	5005
Enfermedades Autoinflamatorias	1 (4,8%)	1 (5%)	2,5	308	9444
Vasculitis	2 (9,5%)	1 (5%)	1,125	462,5	6834
Conectivopatías	1 (4,8%)	3 (15%)	1,81 (1,125 - 2,5)	3450	8677
Malabsorción/ Alergias alimentarias	4 (19%)	0	0	85	801
Enfermedades Hematológicas	1 (4,8%)	4 (20%)	5 (2,5 - 10)	4149	9062
Nefropatías	9 (42%)	6 (30%)	11,43 (1,125 - 40)	2294	7724
Total	21 (100%)	20 (100%)	6,9	2120,5	6683

n: número de pacientes

La dosis acumulada de prednisona resultó mayor en los pacientes que estaban recibiendo corticoides en la actualidad, con una media de 8605 mg (mediana de 8283), frente a los que los habían recibido en el pasado, con una media de 4853 mg (mediana de 2305).

La dosis media recibida por kg de peso en el momento de la inclusión en el estudio fue de 0,21 mg/kg, con una mediana de 0,073 mg/kg. Por grupos de edad, la mayor dosis por Kg de peso correspondió a un paciente del grupo de preescolar con una dosis de 1,25 mg/kg; y la menor dosis correspondió a un paciente adolescente que estaba recibiendo 0,035 mg/kg.

La distribución de la dosis de corticoides por mg/kg en función de los distintos grupos diagnósticos, junto al tiempo de exposición medio de los pacientes a tratamiento con corticoides, tanto en el presente como en total puede observarse en la tabla 10.

Tabla 10: Dosis de corticoides en mg/kg por grupo diagnóstico y tiempo de exposición

Grupo diagnóstico	n	Media (mg/kg)	DE (mg/kg)	Máximo (mg/kg)	Mínimo (mg/kg)	Meses en el último año (media y rango)	Meses en total (media y rango)
Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)	5	0,08	0,039	0,14	0,05	8,6 (1-12)	39,3 (2-85)
Enfermedades Autoinflamatorias	1	0,35	-	-	-	12	144
Vasculitis	1	0,38	-	-	-	12	39 (20-60)
Conectivopatías	3	0,12	0,13	0,27	0,04	9,6 (5-12)	30,7 (5-57)
Enfermedades Hematológicas	4	0,15	0,15	0,38	0,04	9,2 (1-12)	38,6 (15-82)
Nefropatías	6	0,45	0,5	1,25	0,04	8,7 (3-12)	43,2 (2-154)
Total	20	0,21	0,31	1,25	0,04	9,21 (1-12)	38,4 (1-154)

n: Número total de pacientes por grupo.

5.1.4.2 Otros tratamientos

Del total de la muestra 51 pacientes recibían otros tratamientos concomitantes, de entre los que destacan: Metotrexate 5% del total de la muestra, Salazopirina:1%, Anti-TNF α : 5% (solo o combinado con otros fármacos antirreumáticos) y otros biológicos no Anti-TNF α : 2%.

Hasta un 18% estaban en tratamiento con otros inmunosupresores (azatioprina, tracrólimus, micofenolato) y/o quimioterápicos.

No había pacientes en tratamiento con anticomiciales ni con anticoagulantes.

5.1.5 Consumo de calcio

El consumo medio de calcio en la dieta al día era de 696 mg. En la tabla 11 se puede observar el consumo medio de calcio diario por grupos de edad, la cantidad diaria recomendada (CDR) por la Asociación Española de Pediatría (8) junto a la proporción de pacientes que la cumplen por grupo de edad.

Tabla 11: Consumo medio diario de calcio

Grupo edad	CDR (mg/d)	Consumo medio (mg/d)	DE	Rango: min- max (mg/d)	% que alcanza las CDR
Preescolar (2-3 a)	700	823	263	513-1346	44 ,4 %
Escolar (4-9 a)	1000	655	233	254 - 1186	24,2 %
Adolescentes (10-17a)	1300	695	329	99 - 1925	10,9 %
Jóvenes (18-20 a)	1100	725	156	555 - 985	0 %

Se observó un descenso en la adherencia a la CDR de calcio con el aumento de la edad, que resultó estadísticamente significativo ($p= 0,035$).

En cuanto al consumo de calcio diario en la dieta por etnias, el 17% de los caucásicos alcanzaba la CDR, frente al 28,6% de los árabes y ninguno de los 10 latinos participantes en el estudio. Estos resultados no obtuvieron significación estadística ($p=0,059$).

Atendiendo a los principales grupos diagnósticos, el grupo con mayor adherencia a las recomendaciones de las CDR de calcio era el de los pacientes con enfermedades nefrológicas, con un 27,8% de adherencia, seguido de las conectivopatías con un 25%, las artritis con un 16,7%, los pacientes con enfermedades hematológicas con un 14,3% y los pacientes con problemas digestivos con un 12,5% (6 de 48). En el resto de categorías diagnósticas: enfermedades autoinflamatorias, endocrinopatías y vasculitis, ningún paciente alcanzaba las necesidades diarias de calcio, sumando entre los 3 grupos un total de 8 pacientes.

5.1.5.1 Suplementación con calcio y/o vitamina D

El 9,7% de los pacientes de la muestra recibía suplementos de calcio y vitamina D. De ellos, el 80% no cumplía con las CDR de calcio al día sólo con la dieta. El porcentaje de pacientes sin suplementación con baja ingesta de calcio fue similar (82,8%).

En cuanto a la suplementación con vitamina D, hasta un 13% de los pacientes tomaba suplementos específicos de vitamina D. De éstos, un 91,7% presentaba concentraciones de vitamina D (calcidiol) en sangre normales (≥ 30 nmol/L), con una media de 95,6 nmol/L.

Para la definición de deficiencia de Vitamina D en edad pediátrica hemos adoptado el criterio del Consenso internacional para la prevención del raquitismo de 2016 donde se considera un estado deficitario de Vitamina D cuando las concentraciones de calcidiol en sangre son menores de 30 nmol/L (110).

Entre los pacientes sin suplementos de vitamina D, las concentraciones de calcidiol en sangre fueron normales en un porcentaje similar (91,3%), con una media de 62,5 nmol/L.

5.1.6 Actividad física

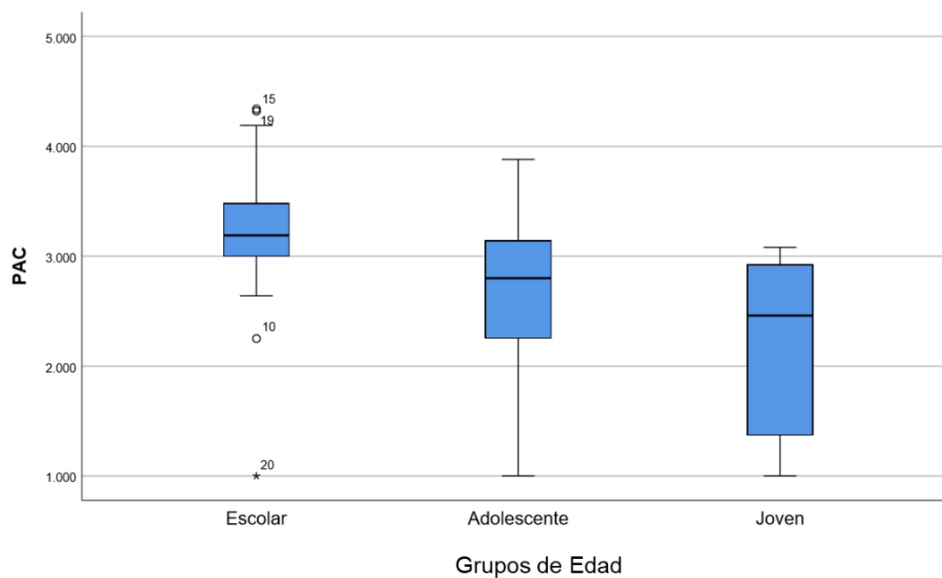
La actividad física se recogió mediante la administración de la versión española del Test PAQ (Physical Activity Questionnaire), el cual proporciona una cifra en una escala de 1 (muy baja actividad física) a 5 (alta actividad física). No se realizó a menores de 3 años por no estar validado en estas edades. En la tabla 12 se muestran los resultados por grupos de edad.

Tabla 12: Actividad física por grupos de edad

Grupo de Edad	n	Media	Mediana	Rango intercuartílico
Escolar	33	3,23	3,19	0,57
Adolescente	55	2,58	2,8	0,95
Joven	6	2,21	2,46	1,67

Se objetivó un descenso de la actividad física asociado a la edad, que fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Este descenso es secundario a la comparación directa entre escolares y adolescentes ($p < 0,001$) y escolares y jóvenes ($p = 0,005$). Los resultados se presentan de forma gráfica en la figura 6.

Figura 6: Actividad física medida por PAC por grupos de edad



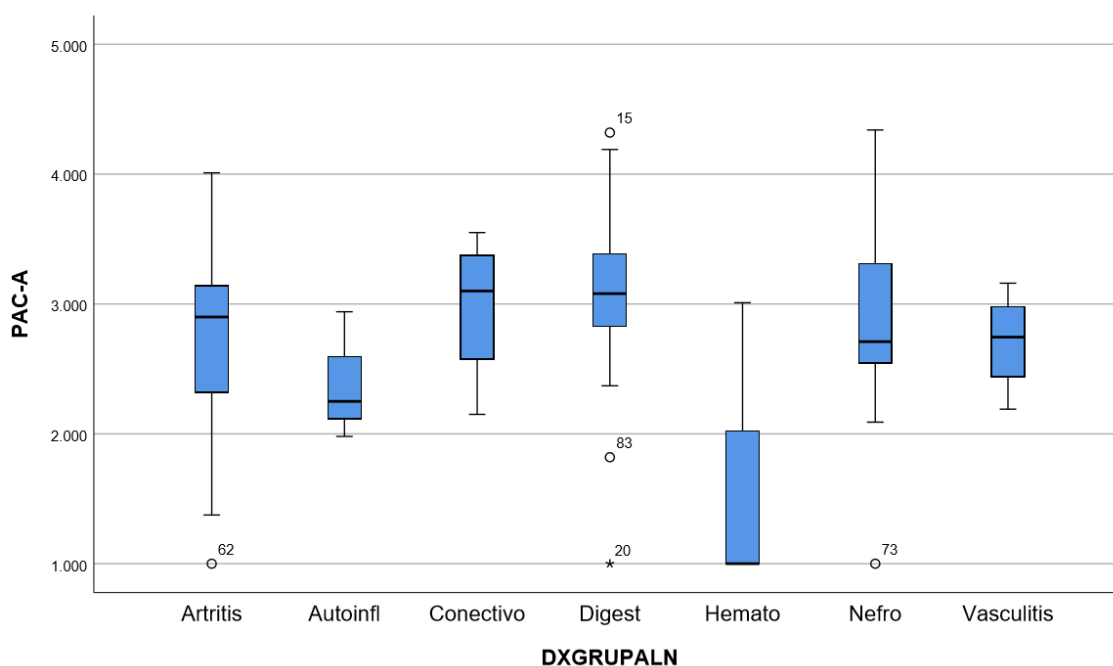
La media, mediana y desviación estándar de la puntuación PAQ por grupos diagnósticos se pueden ver en la tabla 13.

Tabla 13: Actividad física por grupos diagnósticos

Grupo diagnóstico	N	Media	Mediana	Rango intercuartílico
Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)	17	2,67	2,9	1,17
Enfermedades Autoinflamatorias	3	2,39	2,25	0,96
Vasculitis	4	2,71	2,74	0,75
Conectivopatías	4	2,97	3,1	1,1
Malabsorción/ Alergias alimentarias	43	3,09	3,08	0,57
Enfermedades Hematológicas	7	1,57	1	1,77
Nefropatías	16	2,83	2,71	0,78
Endocrino	1	1,05	1,05	-

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la actividad física entre los distintos grupos diagnósticos ($p < 0,001$). Mediante la prueba de Mann-Whitney se comprobó que la diferencia resultaba de la comparación directa del grupo de enfermedades hematológicas frente al resto, a excepción de los grupos de vasculitis y enfermedades autoinflamatorias ($p = 0,082$ y $p = 0,196$ respectivamente). Los datos se presentan gráficamente en la figura 7.

Figura 7: Actividad física medida por PAC por grupos diagnósticos



5.1.7 Variables bioquímicas

La calcemia fue normal (2,2 a 2,6 mmol/L, según rangos de nuestro laboratorio) en el 100% de la muestra, con una media de 2,49 mmol/L (DE=0,75).

La fosfatemia fue normal (0,96-1,72 mmol/L, según rangos de nuestro laboratorio) en el 86% de la muestra, con una media de 1,57 mmol/L (DE=0,21). El 14% presentaban valores séricos de fósforo elevados con una media de 1,84 mmol/L (0,16).

Obtuvimos la determinación de calcidiol (vitamina D) en sangre en el 96% de la muestra. La media de calcidiol sérico en nuestra muestra fue de 66,82 nmol/L (DE=33,65). La concentración de calcidiol fue normal (≥ 30 nmol/L (110)) en el 88% de las determinaciones y deficiente en el 12% con una media de 22,8 nmol/L (DE=3,9).

La calciuria fue determinada en el 94% de la muestra. Fue normal en el 58,8%, disminuida ($<1,6$ mmol/L, según rangos de nuestro laboratorio) en el 37,1% y elevada ($>$

5,3 mmol/L, según rangos de nuestro laboratorio) en el 4,1%. Las medias de cada grupo fueron: 2,86 (DE=1,1) mmol/L, 0,86 (DE=0,4) y 7,65 (DE=1,8) respectivamente.

Al relacionar la calciuria con el consumo de calcio en la dieta, se observó que, en aquellos con calciuria baja, un 20,6% presentaban un consumo adecuado de calcio en la dieta, frente a un 15,7% en el grupo de calciuria normal y un 0% en aquellos con calciuria alta. Y a la inversa, el 46,7% de los pacientes con un consumo adecuado de calcio presentaba una calciuria normal y el 53,3% una calciuria disminuida. De los pacientes que no llegaban a la CDR de calcio un 36,5% presentaban una calciuria baja, un 58,1% una calciuria normal y un 5,4% una calciuria elevada.

La proteinuria se estudió en el 96% de la muestra, de los cuales, en el 85% fue normal (valores por debajo de 0,20 g/L). En el 14,9% restante se consideró elevada, con una media de 0,57 g/L. De los pacientes con proteinuria, sólo 4 presentaban cifras mayores de 0,5 g/L, todos ellos correspondientes al grupo de nefropatías.

5.1.8 Factores de riesgo asociados a BMO

Mediante la anamnesis y los datos extraídos de las determinaciones analíticas sanguíneas y urinarias, se recogieron 11 posibles factores de riesgo que pueden estar implicados en el desarrollo de una BMOec, los cuales se enumeran a continuación, junto al porcentaje de la muestra que presentaba dicho factor de riesgo:

- 1.- La presencia de un diagnóstico potencialmente osteopenizante: 99%
- 2.- Falta de cumplimiento con las CDR de calcio en la dieta: 84,5%
- 3.- La toma de medicamentos con potencial osteopenizante, no corticoides (en nuestra muestra, inmunosupresores): 31,1%
- 4.- La toma de corticoides en el momento de la inclusión en el estudio: 19,4%
- 5.- La toma de corticoides en algún momento previo a la inclusión en el estudio: 18,4%

- 6.- La presencia de proteinuria por encima de 0,20 g/L en orina de 24 horas: 17%
- 7.- Sedentarismo, considerando como tal a los pacientes con una cifra inferior a 2 en el test PAQ: 13,6%
- 8.- La presencia de historia de fracturas significativas previas: 12,6%
- 9.- Hipovitaminosis D medida en sangre (<30 nmol/L): 8,1%
- 10.- La asociación de un segundo diagnóstico potencialmente osteopenizante: 4,9%
- 11.- La presencia de hipercalciuria en orina de 24 horas: 3,1%

El 4,3% de la muestra presentaba un factor de riesgo aislado, el 38,3% asociaba 2 factores de riesgo, el 30,9% asociaba 3, el 14,9% 4 y el 11,7% 5 ó más.

5.1.8.1 Factores de riesgo por grupos diagnósticos

La presencia de hipovitaminosis D, de hipercalciuria y de un segundo diagnóstico potencialmente osteopenizante se distribuía de forma homogénea entre los distintos grupos diagnósticos, sin encontrar diferencias significativas entre estos grupos ($p=0,610$, $p=0,906$ y $p=0,876$, respectivamente).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos diagnósticos y el consumo de calcio ($p=0,652$), sin embargo, sí se observaba un mayor porcentaje de pacientes cumplidores con las CDR en los grupos de enfermedades nefrológicas (27,5%), conectivopatías (25%) y artritis (22,2%), como se ha descrito anteriormente.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de tratamiento con corticoides entre los grupos diagnósticos, tanto en el presente ($p<0,001$) como en el pasado ($p=0,050$). El porcentaje de pacientes con corticoides en el presente

o en el pasado por grupo diagnóstico se puede ver en la tabla 8, en el apartado: 5.1.4.1 Corticoides.

Relativo al tratamiento con fármacos potencialmente osteopenizantes, que en nuestra muestra se trataba únicamente de fármacos inmunosupresores, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos diagnósticos ($p<0,001$). Los grupos que presentaban un mayor porcentaje de estos tratamientos fueron el grupo de vasculitis (75%) y el de conectivopatías (75%), seguido de las enfermedades hematológicas (74,1%) y las artritis (66,7%).

El sedentarismo fue otro factor de riesgo en el que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos diagnósticos ($p<0,001$), destacando el grupo de las enfermedades hematológicas con un 71,4% de pacientes con una puntuación de PAQ <2 , seguido de las enfermedades autoinflamatorias con un 33,3% (1 de 3 pacientes), y de las artritis con un 22,2%.

El antecedente de fracturas óseas de huesos largos y vertebrales tampoco se distribuyó homogéneamente entre los grupos diagnósticos de la muestra ($p=0,004$), destacando una proporción del 57,1% en el grupo de enfermedades hematológicas, seguido de un 33,3% en el grupo de autoinflamatorias y de un 12,5% en el grupo de enfermedades digestivas. Destaca la baja prevalencia en el resto de los grupos, con un niño con fracturas en el grupo de nefropatías (5,6%) y ninguna en el grupo de artritis, conectivopatías, y vasculitis. El único integrante del grupo de las endocrinopatías presentaba antecedente de 1 fractura de hueso largo y otra no vertebral ni de hueso largo.

La proteinuria también presentó diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p<0,001$), con una proporción del 83,3% en el grupo de nefropatías, seguido de un 25% en las conectivopatías y de un 14,3% en las enfermedades hematológicas. No se halló proteinuria en el resto de los grupos.

Refiriéndonos al número de factores de riesgo asociados por cada grupo diagnóstico, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos diagnósticos, mediante el test de Kruskal-Wallis ($p < 0,001$). En la tabla 14 se puede observar la media, desviación estándar y mediana del número de factores de riesgo por grupos diagnósticos.

Tabla 14: Número de factores de riesgo para BMOec por grupos diagnósticos

Grupo diagnóstico	n	Mediana	Media	DE
Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)	18	3	3,28	1,07
Enfermedades Autoinflamatorias	3	3	3,67	2,08
Vasculitis	4	4	3,5	1
Conectivopatías	4	3,5	3,75	0,95
Malabsorción/ Alergias alimentarias	42	2	2,29	0,7
Enfermedades Hematológicas	6	5	4,5	1,64
Nefropatías	16	3	3,25	1,12
Endocrinopatía	1	4	4	-

5.1.8.2 Factores de riesgo por grupos de edad

La distribución de los factores de riesgo entre los distintos grupos de edad no presentó diferencias estadísticamente significativas para la presencia de: uno o más diagnósticos osteopenizantes ($p=0,738$ y $p=0,652$, respectivamente), el tratamiento con corticoides sistémicos ni en el presente ($p=0,265$) ni en el pasado ($p=0,097$), la presencia de hipercalciuria ($p=0,295$) o de proteinuria ($p=0,737$), ni de fracturas óseas significativas ($p=0,096$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones normales de vitamina D en sangre ($p=0,150$), pero sin embargo sí se observó una correlación estadísticamente significativa de la hipovitaminosis D con el incremento de peso, con un coeficiente de correlación de 0,250 ($p=0,012$), y con el

incremento de talla, que no fue estadísticamente significativo (coeficiente de correlación de 0,190, $p=0,06$).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por edad del cumplimiento con las CDR de calcio ($p=0,030$), con una mayor adherencia a las recomendaciones en el grupo de preescolar (44%), seguido de los escolares (21%) y los adolescentes (9,1%). Ninguno de los 6 pacientes del grupo de los jóvenes alcanzaba las CDR.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas también en la toma de tratamiento inmunosupresor ($p=0,016$), resultando una proporción mayor en el grupo de los adolescentes (43,6%), seguido del de los jóvenes (33,3%), de los escolares (15,2%) y de los preescolares con un 11,1%.

Otro factor de riesgo con diferencias estadísticamente significativas en su distribución por edades fue el sedentarismo ($p=0,017$), con una proporción del 33% en jóvenes y del 20% en adolescentes frente a un 3% en escolares.

La asociación de factores de riesgo por grupo de edad, presentó diferencias significativas en su distribución ($p<0,001$). La media, mediana y desviación estándar del número de factores de riesgo por edad se pueden observar en la tabla 15.

Tabla 15: Número de factores de riesgo para BMOec por grupos de edad

Grupo edad	Media	Mediana	DE	n
Preescolar	1,6	2	0,51	6
Escolar	2,3	2	0,87	31
Adolescente	3,4	3	1,14	52
Joven	3,2	3	1,09	5

n: número de pacientes por grupo

5.1.9 Características densitométricas

Los datos densitométricos recogidos se pueden observar por regiones de interés en las tablas 16, 17 y 18. La tabla 16 muestra los datos recogidos de la región vertebral, DMO y CMO, junto al cálculo de la Z-score en crudo y ajustada por estatura.

Tabla 16: Datos densitométricos vertebrales

	n	Media	DE	Mediana	Rango
CMO vert (g)	102	29	15,89	25,52	6,20 – 90,40
DMO vert (g/cm ²)	102	0,64	0,18	0,61	0,36 – 1,06
Z-score vert	99	-0,46	1,08	-0,40	-3,20 – 1,80
Z-score vert ajustada	95	-0,43	0,96	-0,41	-2,77 – 1,65

CMO vert: Contenido Mineral Óseo vertebral. DMO vert: Densidad Mineral Ósea vertebral. Z-score vert: Z-score vertebral. Z-score v ajustada: Z-score vertebral ajustada por altura, según la fórmula de Zemel et al (94).

En la tabla 17 se pueden ver los valores recogidos de DMO y CMO del cuerpo entero total y excluyendo la cabeza. Recoge también la Z score del cuerpo entero en crudo y ajustada por estatura.

Tabla 17: Datos densitométricos de cuerpo entero

	n	Media	DE	Mediana	Rango
CMO ce (g)	103	1172,2	520,6	1083,8	190,5 – 2326,4
CMO ce sc (g)	98	861,9	443,8	775,7	244,4 – 1899,9
DMO ce (g/cm ²)	98	0,81	0,16	0,81	0,53 – 1,17
DMO ce sc (g/cm ²)	98	0,69	0,17	0,70	0,39 – 1,01
Z-score ce	96	-0,32	1,18	-0,20	-3,20 – 2,10
Z-score ajustada	92	-0,40	1,02	-0,32	-3,41 – 1,77

CMOce: Contenido Mineral Óseo de cuerpo entero. CMOce sc: Contenido Mineral Óseo de cuerpo entero sin cabeza. DMOce: Densidad Mineral Ósea de cuerpo entero. DMOce sc: Densidad Mineral Ósea de cuerpo entero sin cabeza. Z-score ce: Z-score de cuerpo entero. Z-score ce ajustada: Z-score de cuerpo entero ajustada por altura, según la fórmula de Zemel et al (94).

La tabla 18 muestra los valores de DMO y CMO de cuello femoral y fémur total, junto al valor de Z score de las 2 regiones de interés.

Tabla 18: Datos densitométricos de cuello de fémur y fémur total

	n	Media	DE	Mediana	Rango
CMO cf (g)	92	2,91	1,31	2,77	0,90 – 10,40
CMO ft (g)	92	20,06	10,18	18,68	5,25 – 42,45
DMO cf (g/cm ²)	92	0,69	0,15	0,66	0,38 – 1,03
DMO ft (g/cm ²)	92	0,74	0,16	0,70	0,44 – 1,17
Z-score cf	86	- 0,34	1,27	- 0,15	-4,80 – 2,20
Z-score ft	86	- 0,29	1,25	- 0,05	-4,80 – 2,30

CMOcf: Contenido Mineral Óseo de cuello femoral. CMO ft: Contenido Mineral Óseo de fémur total. DMOcf: Densidad Mineral Ósea de cuello femoral. DMO ft: Densidad Mineral Ósea de fémur total. Z-score cf: Z-score de cuello femoral. Z-score ft: Z-score de fémur total.

En la tabla 19 se puede observar los valores de DMO de las principales regiones de interés por grupos de edad y en la tabla 20 por género.

Tabla 19: Valores de DMO de las principales regiones de interés por grupos de edad

Grupo de edad	DMO ce total	DMO ce sin cabeza	DMO vertebral	DMO femoral total	DMO cuello femoral
Preescolar					
Media (DE)	0,57 (0,02)	0,42 (0,03)	0,43 (0,05)	0,55 (0,10)	0,52 (0,80)
Mediana	0,58	0,42	0,43	0,60	0,56
Rango	0,53 – 0,61	0,39 – 0,49	0,36 – 0,55	0,44 – 0,62	0,43 – 0,58
Escolar					
Media (DE)	0,67 (0,07)	0,54 (0,07)	0,50 (0,06)	0,61 (0,07)	0,57 (0,08)
Mediana	0,67	0,54	0,49	0,59	0,57
Rango	0,53 – 0,86	0,41 – 0,76	0,38 – 0,65	0,46 – 0,75	0,38 – 0,77
Adolescente					
Media (DE)	0,91 (0,11)	0,80 (0,11)	0,74 (0,14)	0,82 (0,14)	0,76 (0,13)
Mediana	0,92	0,80	0,72	0,83	0,77
Rango	0,66 – 1,12	0,51 – 1,00	0,45 – 1,06	0,47 – 1,06	0,4 – 1,03
Joven					
Media (DE)	1,05 (0,09)	0,86 (0,09)	0,88 (0,12)	0,88 (0,20)	0,78 (0,17)
Mediana	1,07	0,91	0,88	0,90	0,80
Rango	0,91 – 1,17	0,74 -1,01	0,72 – 1,05	0,66 – 1,17	0,60 – 1,01

DMO ce total: Densidad Mineral Ósea de cuerpo entero sin restar la cabeza. DMO ce sin cabeza: Densidad Mineral Ósea de cuerpo entero restando la DMO de la cabeza.

Tabla 20: Valores de DMO de las principales regiones de interés por género

	DMO ce total	DMO ce sin cabeza	DMO vertebral	DMO femoral total	DMO cuello femoral
Femenino					
Media (DE)	0,83 (0,16)	0,71 (0,16)	0,69 (0,18)	0,74 (0,16)	0,69 (0,15)
Mediana	0,83	0,73	0,66	0,70	0,66
Rango	0,54 – 1,17	0,41 – 1,01	0,39 – 1,06	0,44 – 1,17	0,40 – 10,30
Masculino					
Media (DE)	0,79 (0,16)	0,66 (0,18)	0,59 (0,16)	0,74 (0,17)	0,68 (0,14)
Mediana	0,78	0,63	0,59	0,70	0,66
Rango	0,53 – 1,12	0,39 - 1	0,36 – 0,99	0,46 – 1,06	0,38 – 0,94

DMO ce total: Densidad Mineral Ósea de cuerpo entero sin restar la cabeza. DMO ce sin cabeza: Densidad Mineral Ósea de cuerpo entero restando la DMO de la cabeza.

Al analizar la asociación entre la DMO de las principales regiones de interés y el sexo, corregido por edad, obtuvimos que ni la DMO de cuerpo entero ni la DMO de cuerpo entero sin cabeza presentaban diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ($p=0,762$ y $p=0,902$ respectivamente), sin embargo, sí se observó una mayor DMO vertebral en el género femenino ($p=0,005$).

La DMO de las 3 localizaciones principales se relacionó con el percentil de peso de los pacientes: DMO de cuerpo entero ($p=0,006$), DMO de cuerpo entero sin cabeza ($p=0,005$) y DMO vertebral ($p=0,002$).

La DMO de cuerpo entero sin cabeza no se relacionó estadísticamente con el percentil de talla ($p=0,055$), pero sí lo hicieron la DMO de cuerpo entero ($p=0,026$) y la DMO vertebral ($p=0,047$).

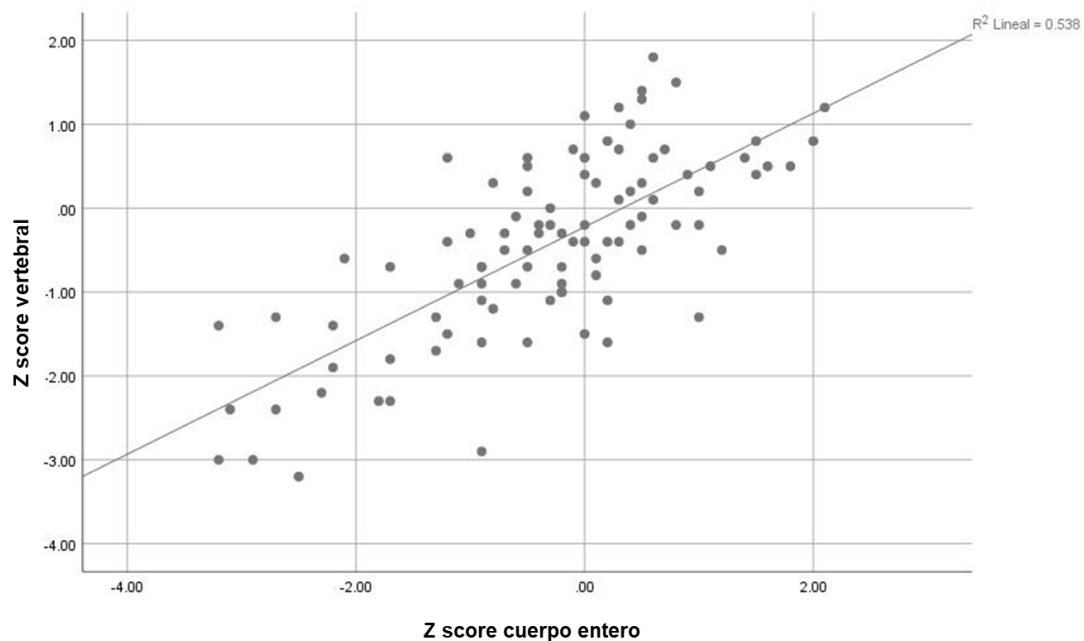
La correlación de peso y talla con la DMO de las 3 localizaciones principales fue estadísticamente significativa ($p<0,001$, en todos los casos) presentando un coeficiente de correlación de 0,889 y 0,899 para el peso y la talla con DMO de cuerpo entero, un coeficiente de correlación de 0,908 y 0,935 para el peso y la talla con DMO de cuerpo

entero sin cabeza, y un coeficiente de correlación de 0,855 y 0,824 para el peso y la talla con DMO vertebral.

5.1.9.1 Relaciones entre las medidas densitométricas

Al estudiar las medidas de Z-score, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de Z-score de cuerpo entero y la Z-score vertebral ($p=0,170$). Presentaron un coeficiente de correlación de 0,73 ($p<0,001$). El gráfico de la relación entre las dos variables de medida se puede observar en la figura 8.

Figura 8: Relación entre la Z-score de cuerpo entero y la Z-score vertebral



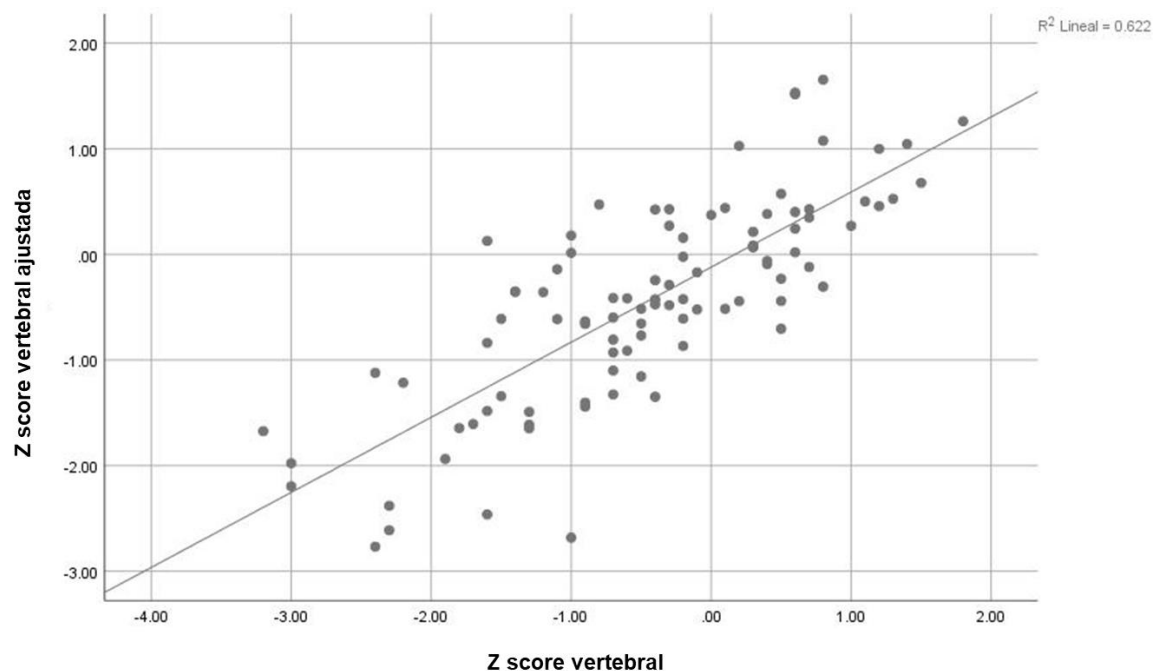
Evaluando estas medidas con su punto de corte de BMOec (≤ -2) se obtuvo que un 5% de los pacientes con un Z-score vertebral mayor de -2 presentaban BMOec medido por cuerpo entero, y a la inversa, un 3% de pacientes con Z-score de cuerpo entero mayor de -2 presentaba un Z-score vertebral ≤ -2 . Con este punto de corte (≤ -2) el índice de concordancia entre Z-score vertebral y Z-score de cuerpo entero fue de 0,557.

Si se realiza esta comparación con sus equivalentes ajustados por estatura, se observa que un 4% de los pacientes con un Z-score vertebral ajustado por talla mayor de -2

presentaban BMOec medido por cuerpo entero ajustado por talla. De la misma manera, un 2% de pacientes con Z-score de cuerpo entero ajustado por estatura mayor de -2 presentaba un Z-score vertebral ≤ -2 . El índice de concordancia resultó similar al no ajustado, de 0,541.

Comparando la Z-score vertebral ($-0,44 \pm 1,07$) con la Z-score vertebral ajustada por estatura ($-0,43 \pm 0,96$), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sus promedios ($p=0,913$), presentando un coeficiente de correlación entre ellas de 0,78 ($p<0,001$). Sus medias presentaban una diferencia de 0,0075. La desviación estándar de la Z-score ajustada por estatura presentó una variabilidad mayor que la de la Z-score vertebral en crudo o sin ajustar, con una diferencia entre ambas de 0,67. En la figura 9 se puede observar gráficamente la relación entre estas variables.

Figura 9: Relación entre la Z-score vertebral y la Z-score vertebral ajustada por estatura

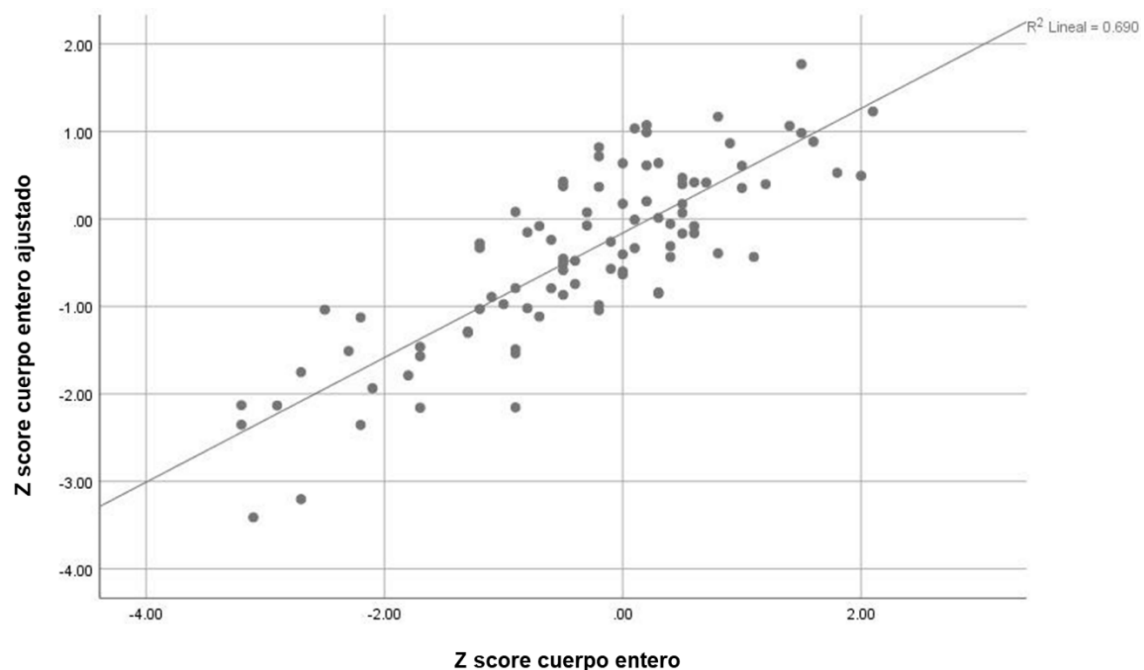


Al evaluar la concordancia de la Z-score de columna vertebral ajustada y sin ajustar en su punto de corte para BMOec (≤ -2), se encontraron discrepancias en el 7% de los pacientes. Un 5% presentaban una Z-score vertebral no ajustada de ≤ -2 pero mayor de -2 en la ajustada. Y en el sentido inverso, había un 2% de pacientes con una Z-score

ajustada de ≤ -2 pero mayor de -2 en la no ajustada. Con el punto de corte de BMOec (≤ -2) el índice de concordancia entre Z-score vertebral y Z-score vertebral ajustada fue de 0,498.

Así mismo, también se comparó la Z-score de cuerpo entero sin ajustar con la ajustada por estatura, con unos resultados similares a los obtenidos en la región vertebral, en los que no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas variables ($p=0,367$), con una diferencia de medias de 0,063 (-0,34 en Z-score sin ajustar frente a -0,4 en la ajustada) y con una diferencia de 0,66 en la desviación estándar, con una dispersión menor en la Z-score ajustada por estatura. El coeficiente de correlación entre ambas variables fue de 0,82. Esta relación se puede observar visualmente en la figura 10.

Figura 10: Relación entre la Z-score de cuerpo entero y la Z-score de cuerpo entero ajustada por estatura



Se evaluó la concordancia de estas dos medidas en relación con su punto de corte para BMOec (≤ -2), y se obtuvo que un 2% de los sujetos con un Z-score ≤ -2 ajustado por estatura presentaba una Z-score total sin ajustar mayor de -2, y a la inversa, un 5% de

pacientes con un Z-score de cuerpo entero ≤ -2 presentaba cifras mayores de -2 en el cuerpo entero ajustado por talla. Con este punto de corte (≤ -2) el índice de concordancia entre Z-score de cuerpo entero sin ajustar y Z-score de cuerpo entero ajustado fue de 0,557.

5.1.10 Morfometría vertebral

Se realizó y analizó la morfometría vertebral en 95 niños. Cinco mostraron fracturas vertebrales, 4 de ellas eran asintomáticas.

En la tabla 21 se muestran las características de los niños con hallazgos de fracturas vertebrales por morfometría.

Tabla 21: Fracturas por Morfometría vertebral en pacientes asintomáticos

Nº Fracturas	Tipo Fractura	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Otras fracturas	BMOec
5	4 acúñamientos (2 leves y 2 moderados) 1 bicóncava grave	Femenino	13	Linfoma	No	No
1	T7 acúñada leve	Femenino	15	PAN	No	No
1	T7 acúñada leve	Masculino	11	AIJ ARE	No	Sí
1	T8 acúñada moderada	Femenino	11	LAL + Hipopituitarismo	Sí	Sí
1	T7 bicóncava leve	Femenino	11	ALPV	Sí	No

PAN: Panarteritis Nodosa. AIJ ARE: Artritis Idiopática Juvenil de tipo Artritis Relacionada con Entesitis. LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica. ALPV: Alergia a la proteína de leche de vaca.

En el primer caso, 3 de los 5 aplastamientos vertebrales ya eran conocidos (diagnóstico previo a raíz de dolor en raquis) en contexto de enfermedad hematológica, la morfometría se realizó al año del diagnóstico. Las fracturas vertebrales encontradas

fueron: T7 acunada moderada, T8 acunada leve, T9 acunada leve, T12 acunada moderada y L4 bicncava grave.

En el caso N° 3, la paciente con la fractura en T8, esta fractura ya era una fractura conocida, diagnosticada por otras pruebas de imagen previas a la inclusi3n en el estudio. Como antecedente presentaba una fractura de calcneo.

En el caso N° 4, asociaba tambi3n el antecedente de fractura nica de cbito.

5.1.11 TBS

Se aplic3 el software TBS a las im3genes vertebrales extraídas de los ni1os mayores de 20 kgs de peso, excluyendo las v3rtebras fracturadas, obteniéndose datos de 82 ni1os. El valor medio de TBS del total de estos ni1os result3 de 1,316, con una desviaci3n estandar de 0,086.

En la tabla 22 se puede observar los valores de TBS por grupos de edad. En esta tabla no se representa el grupo de preescolar, porque al ser ni1os menores de 20kgs, el software no permitía el c3lculo de dicho valor. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad ($p=0,424$).

Tabla 22: TBS por grupos de edad.

Grupo edad	Número	Media	DE	Mínimo	Máximo
Escolares	22	1,321	0,093	1,119	1,502
Adolescentes	54	1,309	0,088	1,073	1,493
Jóvenes	6	1,359	0,085	1,258	1,460

Dividido por g3nero, la media en ni1as fue de 1,301 (0,095) y en ni1os de 1,335 (0,078), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,351$). Una vez corregido por edad, el g3nero femenino presentaba una cifra mayor de TBS (1,338

$\pm 0,079$) frente al masculino ($1,301 \pm 0,095$), pero no fue estadísticamente significativa ($p=0,052$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos diagnósticos.

Al relacionar el TBS con la DMO de cuerpo entero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellas, con un índice de correlación de 0,39 ($p<0,001$).

Igualmente, al relacionar el TBS con la DMO vertebral, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas, con un coeficiente de correlación de 0,38 ($p<0,001$).

Al valorar la relación de TBS con el número de fracturas previas no se obtuvo una correlación significativa ($p=0,654$). Tampoco se obtuvo correlación con el percentil de peso ($p=0,868$) ni talla ($p=0,194$).

Valorando las cifras de TBS en niños con Z score ≤ -2 (BMOec) frente a aquellos con Z score > -2 , tanto en cuerpo entero como en columna vertebral, se observaron diferencias estadísticamente significativas en cifras de TBS para aquellos sujetos con BMOec en cuerpo entero frente a los que no presentan BMOec, que sin embargo no se reprodujo en la localización vertebral. Las cifras de TBS en estos subgrupos se puede ver en la tabla 23.

Tabla 23: TBS en pacientes con y sin BMOec

Z score vert	n	Media	p	DE	Máximo	Mínimo
≤ -2	8	1,270	0,126	0,075	1,419	1,162
> -2	74	1,321		0,090	1,502	1,073
Z score CE						
≤ -2	9	1,246	0,012	0,060	1,323	1,145
> -2	73	1,324		0,089	1,502	1,073

Vert: vertebral. CE: Cuerpo entero.

5.1.12 Valores densitométricos y de microarquitectura por grupos diagnósticos

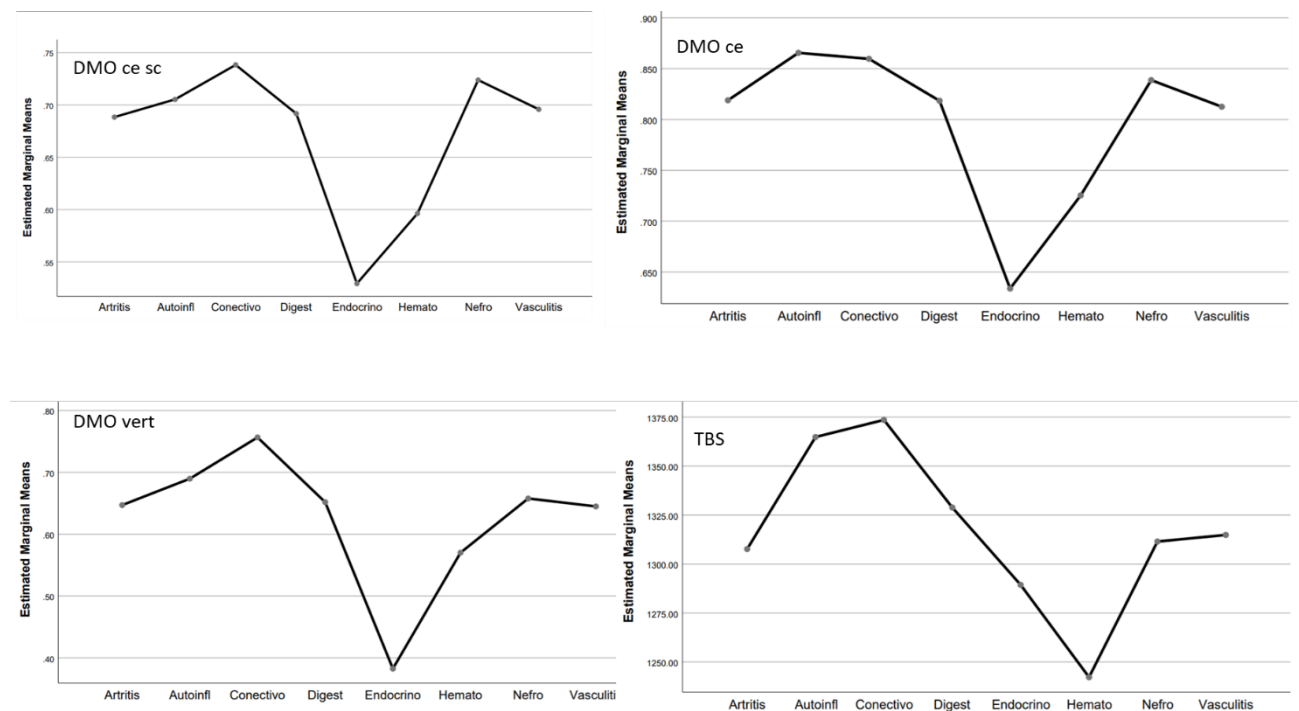
Al evaluar la influencia de los distintos diagnósticos sobre la DMO de las principales regiones de interés, corregido por edad, se observaron diferencias estadísticamente significativas de DMO de cuerpo entero ($p=0,009$), DMO de cuerpo entero sin cabeza ($p=0,019$) y DMO vertebral ($p=0,021$) entre los distintos grupos diagnósticos, pero no con TBS ($p=0,311$). Los datos se exponen en la tabla 24 y se puede observar gráficamente en la figura 11.

Tabla 24: DMO de las principales regiones de interés y TBS por grupos diagnósticos ajustado por edad

	DMO vert Media (DE)	DMO ce Media (DE)	DMO ce sc Media (DE)	TBS Media (DE)
Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)	0,70 (0,16)	0,86 (0,13)	0,73 (0,12)	1,310 (0,064)
Enfermedades Autoinflamatorias	0,76 (0,30)	0,94 (0,24)	0,78 (0,23)	1,371 (0,063)
Vasculitis	0,74 (0,17)	0,91 (0,14)	0,80 (0,14)	1,325 (0,012)
Conectivopatías	0,83 (0,23)	0,93 (0,18)	0,82 (0,17)	1,380 (0,079)
Malabsorción/ Alergias alimentarias	0,66 (0,17)	0,84 (0,14)	0,72 (0,14)	1,321 (0,092)
Enfermedades Hematológicas	0,69 (0,16)	0,84 (0,16)	0,76 (0,15)	1,257 (0,095)
Nefropatías	0,68 (0,13)	0,87 (0,11)	0,71 (0,19)	1,308 (0,010)
Endocrinopatía	0,56	0,81	0,71	1,315

DMO vert: DMO vertebral. DMO ce: DMO cuerpo entero. DMO ce sc: DMO cuerpo entero sin cabeza. DE: desviación estándar.

Figura 11: Representación de las medias marginales estimadas de la DMO de las principales regiones de interés y TBS por grupos diagnósticos ajustado por edad



DMO vert: DMO vertebral. DMO ce: DMO cuerpo entero. DMO ce sc: DMO cuerpo entero sin cabeza.

Se evaluó la proporción de BMOec por cada grupo diagnóstico para las regiones de interés vertebral y cuerpo entero junto a sus variantes ajustadas, los resultados se muestran en la tabla 25.

Tabla 25: Proporción de BMOec por grupos diagnósticos

	BMOec Z score vert (%)	BMOec Z score vert ajust (%)	BMOec Z score ce (%)	BMOec Z score ce ajust (%)
Artritis Idiopática Juvenil (AIJ)	11,1	5,6	11,8	0
Enfermedades Autoinflamatorias	0	0	0	0
Vasculitis	0	0	25	0
Conectivopatías	0	0	0	0
Malabsorción/ Alergias alimentarias	9,1	7,1	7	9,8
Enfermedades Hematológicas	28,6	33,3	50	60
Nefropatías	0	0	5,6	0
Total	8,2	6,4	10,5	7,7

Z score vert: Z score vertebral. Z score vert ajust: Z score vertebral ajustada. Z score ce: Z score de cuerpo entero. Z score ce ajust: Z score de cuerpo entero ajustada. n: número de afectos de BMOec.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas de proporción de BMOec entre grupos diagnósticos medidos por Z score vertebral ($p=0,263$), Z score vertebral ajustada ($p=0,265$) ni Z score de cuerpo entero ($p=0,157$). Sí que hubo diferencias medidas por Z score de cuerpo entero ajustado ($p=0,012$).

5.1.13 Valores densitométricos y microarquitectura por factores de riesgo

Para evaluar la relación de los distintos factores de riesgo sobre la DMO de las principales regiones de interés y sobre la microarquitectura ósea vertebral medida mediante TBS, se realizaron modelos de regresión lineal bivariante y ajustados por la edad. A continuación, en la tabla 26 se pueden observar los resultados para DMO de cuerpo entero. En la tabla 27 se pueden observar los resultados para DMO de cuerpo entero sin cabeza y en la 28 los resultados para DMO vertebral. En la tabla 29 se muestran los resultados para TBS.

Tabla 26: Relación de los factores de riesgo con la DMO de cuerpo entero sin ajustar y ajustado por edad

DMO cuerpo entero						
	Coeficiente de regresión bivalente	p	Coeficiente de correlación	Coeficiente de regresión bivalente ajustado por edad	p ajustada por edad	Coeficiente de correlación ajustado por edad
Edad (años)	+ 0,032	<0,001	0,890	-	-	-
Sexo (masculino)	+ 0,048	0,153	0,145	+ 0,010	0,508	0,891
NO ingesta CDR calcio	+0,168	<0,001	0,366	+0,041	0,070	0,894
Enfermedad crónica	- 0,126	0,455	0,076	+ 0,026	0,741	0,890
2º diagnóstico	+ 0,040	0,642	0,048	+ 0,047	0,228	0,892
Tratamiento IS	+0,057	0,113	0,161	- 0,017	0,311	0,892
Corticoides actuales	+ 0,018	0,666	0,044	- 0,033	0,086	0,894
Corticoides previos	+ 0,091	0,036	0,212	+ 0,039	0,053	0,895
Dosis acumulada cortis	+ <0,001	0,159	0,230	- 0,000	0,729	0,845
Tiempo con cortis	+ 0,001	0,193	0,222	+ 0,000	0,655	0,798
Hipovitaminosis D	+ 0,127	0,036	0,215	+ 0,049	0,088	0,890
Sedentarismo	+ 0,050	0,312	0,103	- 0,083	<0,001	0,905
Fracturas previas	+ 0,064	0,202	0,130	- 0,048	0,039	0,895
Hipercalciuria	+ 0,102	0,302	0,107	+ <0,001	0,997	0,889
Proteinuria	+ 0,026	0,560	0,060	+ 0,023	0,270	0,892
Suplementos calcio	+ 0,080	0,151	0,146	- 0,046	0,082	0,894
Suplementos VitD	+ 0,057	0,217	0,122	- 0,007	0,731	0,890
Etnia caucásica	- 0,021	0,622	0,050	+ 0,034	0,082	0,894
Etnia latina	+ 0,033	0,552	0,061	- 0,040	0,122	0,893

CDR: cantidad recomendada de calcio. IS: inmunosupresor. Cortis: corticoides. VitD: Vitamina D. del Coeficiente de modelo de regresión bivalente: efecto sobre la DMO de cada una de las variables. p: p valor para la variable a estudio, estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$. Coeficiente de correlación: grado de relación entre la DMO y la variable a estudio. Los resultados estadísticamente significativos se muestran remarcados en negrita.

Tabla 27: Relación de los factores de riesgo con la DMO de cuerpo entero sin cabeza ajustado por edad

DMO cuerpo entero sin cabeza						
	Coeficiente de regresión bivalente	p	Coeficiente de correlación	Coeficiente de regresión bivalente ajustado por edad	p ajustada por edad	Coeficiente de correlación ajustado por edad
Edad (años)	+ 0,034	<0,001	0,887	-	-	-
Sexo (masculino)	+ 0,044	0,218	0,125	+ 0,004	0,812	0,887
NO ingesta CDR calcio	+0,178	<0,001	0,368	+0,044	0,064	0,892
Enfermedad crónica	- 0,196	0,267	0,113	- 0,038	0,642	0,888
2º diagnóstico	+ 0,036	0,693	0,040	+ 0,043	0,300	0,889
Tratamiento IS	+0,058	0,128	0,155	- 0,020	0,262	0,889
Corticoides actuales	+ 0,007	0,877	0,016	- 0,047	0,021	0,894
Corticoides previos	+ 0,094	0,039	0,209	+ 0,039	0,065	0,892
Dosis acumulada cortis	+ <0,001	0,181	0,219	- <0,001	0,720	0,818
Tiempo con cortis	+ 0,001	0,286	0,183	+ <0,001	0,889	0,759
Hipovitaminosis D	+ 0,135	0,033	0,219	+ 0,054	0,075	0,886
Sedentarismo	+ 0,049	0,347	0,096	- 0,091	<0,001	0,903
Fracturas previas	+ 0,062	0,237	0,121	- 0,055	0,026	0,893
Hipercalciuria	+ 0,141	0,174	0,141	+ 0,034	0,477	0,890
Proteinuria	+ 0,036	0,443	0,078	+ 0,032	0,136	0,890
Suplementos calcio	+ 0,092	0,113	0,161	- 0,038	0,170	0,890
Suplementos VitD	+ 0,066	0,170	0,140	- 0,001	0,951	0,887
Etnia caucásica	- 0,021	0,636	0,048	+ 0,036	0,079	0,891
Etnia latina	+ 0,010	0,865	0,017	- 0,067	0,013	0,895

CDR: cantidad recomendada de calcio. IS: inmunosupresor. Cortis: corticoides. VitD: Vitamina D. del Coeficiente de modelo de regresión bivalente: efecto sobre la DMO de cada una de las variables. p: p valor para la variable a estudio, estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$. Coeficiente de correlación: grado de relación entre la DMO y la variable a estudio. Los resultados estadísticamente significativos se muestran remarcados en negrita.

Tabla 28: Relación de los factores de riesgo con la DMO vertebral sin ajustar y ajustado por edad

DMO vertebral						
	Coeficiente de regresión bivalente	p	Coeficiente de correlación	Coeficiente de regresión bivalente ajustado por edad	p ajustada por edad	Coeficiente de correlación ajustado por edad
Edad (años)	+ 0,032	<0,001	0,831	-	-	-
Sexo (masculino)	+ 0,098	0,006	0,271	+ 0,059	0,003	0,847
NO ingesta CDR calcio	+0,161	0,001	0,315	+ 0,037	0,217	0,834
Enfermedad crónica	- 0,194	0,290	0,106	- 0,043	0,674	0,831
2º diagnóstico	+ 0,060	0,477	0,071	+ 0,046	0,328	0,833
Tratamiento IS	+ 0,068	0,079	0,174	- 0,009	0,676	0,831
Corticoides actuales	+ 0,036	0,429	0,079	- 0,016	0,534	0,832
Corticoides previos	+ 0,117	0,010	0,253	+ 0,050	0,057	0,838
Dosis acumulada cortis	+ <0,001	0,283	0,172	- <0,001	0,739	0,752
Tiempo con cortis	+ <0,001	0,647	0,078	+ <0,001	0,566	0,711
Hipovitaminosis D	+ 0,163	0,014	0,246	+ 0,083	0,025	0,843
Sedentarismo	+ 0,078	0,134	0,149	- 0,052	0,092	0,836
Fracturas previas	+ 0,052	0,334	0,097	- 0,060	0,054	0,838
Hiper calciuria	+ 0,092	0,387	0,089	- 0,005	0,939	0,823
Proteinuria	+ 0,015	0,748	0,033	+ 0,016	0,555	0,823
Suplementos calcio	+ 0,059	0,331	0,097	- 0,068	0,052	0,838
Suplementos VitD	+ 0,074	0,138	0,148	+ 0,009	0,759	0,831
Etnia caucásica	- 0,041	0,365	0,091	+ 0,014	0,596	0,831
Etnia latina	+ 0,027	0,655	0,045	- 0,047	0,172	0,834

CDR: cantidad recomendada de calcio. IS: inmunosupresor. Cortis: corticoides. VitD: Vitamina D. del Coeficiente de modelo de regresión bivalente: efecto sobre la DMO de cada una de las variables. p: p valor para la variable a estudio, estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$. Coeficiente de correlación: grado de relación entre la DMO y la variable a estudio. Los resultados estadísticamente significativos se muestran remarcados en negrita.

Tabla 29: Relación de los factores de riesgo con TBS sin ajustar y ajustado por edad

TBS						
	Coeficiente de regresión bivariante	p	Coeficiente de correlación	Coeficiente de regresión bivariante ajustado por edad	p ajustada por edad	Coeficiente de correlación ajustado por edad
Edad (años)	+ 0,052	0,031	0,238	-	-	-
Sexo (masculino)	- 0,033	0,095	0,185	- 0,034	0,082	0,304
NO ingesta CDR calcio	- 0,023	0,465	0,082	- 0,041	0,193	0,277
Enfermedad crónica	- 0,038	0,674	0,047	- 0,021	0,813	0,239
2º diagnóstico	- 0,012	0,759	0,034	-0,006	0,867	0,239
Tratamiento IS	- 0,014	0,475	0,080	- 0,018	0,349	0,259
Corticoides actuales	- 0,019	0,422	0,090	- 0,025	0,288	0,265
Corticoides previos	+ 0,010	0,677	0,047	+ 0,003	0,899	0,238
Dosis acumulada cortis	<- 0,001	0,369	0,152	<- 0,001	0,254	0,310
Tiempo con cortis	<+ 0,001	0,547	0,107	+ 0,001	0,656	0,240
Hipovitaminosis D	+ 0,019	0,548	0,068	+ 0,013	0,668	0,266
Sedentarismo	- 0,016	0,550	0,067	- 0,034	0,217	0,273
Fracturas previas	- 0,015	0,566	0,064	- 0,025	0,339	0,260
Hipercalcemia	+ 0,025	0,639	0,054	+ 0,017	0,741	0,213
Proteinuria	- 0,021	0,407	0,093	- 0,023	0,371	0,257
Suplementos calcio	- 0,009	0,773	0,032	- 0,027	0,398	0,257
Suplementos VitD	+ 0,010	0,693	0,044	+ 0,007	0,978	0,238
Etnia caucásica	+0,053	0,022	0,253	+0,054	0,017	0,351
Etnia latina	- 0,088	0,03	0,325	- 0,092	0,014	0,414

CDR: cantidad recomendada de calcio. IS: inmunosupresor. Cortis: corticoides. VitD: Vitamina D. del Coeficiente de modelo de regresión bivariante: efecto sobre la DMO de cada una de las variables. p: p valor para la variable a estudio, estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$. Coeficiente de correlación: grado de relación entre la DMO y la variable a estudio. Los resultados estadísticamente significativos se muestran remarcados en negrita.

En estas tablas se observa el papel de la edad como principal factor de incremento de DMO en todas las regiones de interés y ejerce un efecto modulador en el resto de las variables estudiadas quedando, tras el ajuste por edad, el sedentarismo y la presencia de fracturas previas como los principales factores de riesgo para la DMO de cuerpo entero; el sedentarismo, la presencia de fracturas previas, la toma de corticoides en el presente y la etnia latina para la DMO de cuerpo entero sin cabeza; y el sexo masculino y la hipovitaminosis D para la DMO vertebral, ambos con efecto aditivo.

El TBS demostró una relación estadísticamente significativa positiva con la edad y la etnia caucásica y negativa con el género masculino y la etnia latina.

Se evaluó si los pacientes con una ingesta inadecuada de calcio presentaban una DMO inferior que los que presentaban una ingesta adecuada, los datos se muestran en la tabla 30.

Tabla 30: DMO y TBS por grupos de edad y consumo de calcio

	Consumo calcio	Preescolares	Escolares	Adolescentes	Jóvenes
DMO ce	Adecuado	0,58	0,68	0,81	-
	No adecuado	0,55	0,67	0,92	1,05
DMO ce sc	Adecuado	0,44	0,54	0,70	-
	No adecuado	0,44	0,53	0,81	0,89
DMO vertebral	Adecuado	0,46	0,50	0,65	-
	No adecuado	0,41	0,50	0,75	0,88
TBS	Adecuado	-	1,350	1,351	-
	No adecuado	-	1,309	1,305	1,359

DMO ce: DMO cuerpo entero. DMO ce sc: DMO cuerpo entero sin cabeza. DMO vert: DMO vertebral.

Observamos una disminución de la DMO media de las principales regiones de interés tanto en preescolares como en escolares, que no fue estadísticamente significativo ($p > 0,195$ en todos los casos). Esta tendencia no se reprodujo en los adolescentes y no

se pudo explorar en jóvenes porque ninguno cumplía con las recomendaciones de ingesta diarias de calcio. En TBS se observó una diferencia de 0,041 puntos en edad escolar y de 0,046 en adolescentes a favor de los que presentaban ingesta adecuada, sin significación estadística.

Para evaluar la magnitud del efecto de los distintos factores de riesgo sobre la cantidad (DMO) y calidad ósea (TBS) realizamos un test de regresión lineal múltiple incluyendo los factores de riesgo, la ingesta de calcio y vitamina D y la etnia.

Al evaluar DMO de cuerpo entero, encontramos una relación estadísticamente significativa con la edad ($p<0,001$) y el sedentarismo ($p<0,001$), que presentaban un coeficiente de correlación conjunto de 81,9%. De forma individual la edad presentaba un coeficiente de +0,034 (por cada año de edad) y el sedentarismo presentaba un coeficiente de -0,085 (sustraería esta cantidad a la DMO en caso de ser sedentario).

En el caso de la DMO de cuerpo entero sin cabeza, se encontró relación con: la edad ($p<0,001$), el sedentarismo ($p<0,001$) y la etnia latina ($p=0,031$). Entre estos 3 factores se podía explicar hasta un 82,5% de la variabilidad de la DMO de cuerpo entero sin cabeza; en donde la edad aporta +0,036 por año ganado, el sedentarismo resta -0,084 y la etnia latina resta -0,055 (ser caucásico no lo modifica).

Para la DMO vertebral, se encontró una relación estadísticamente significativa con la edad ($p<0,001$), el género ($p<0,001$), la presencia de hipovitaminosis D ($p<0,001$) y la etnia latina ($p<0,001$). Presentaban un coeficiente de correlación conjunto del 73%. De forma individual, la edad aporta +0,032 por año ganado, el sexo masculino resta 0,061, la hipovitaminosis D suma 0,077 y la etnia latina resta 0,070.

Con respecto a TBS se encontró relación con la edad ($p<0,001$) y la etnia latina ($p<0,001$), los cuales podían explicar hasta un 18% de la variación de TBS, en donde la edad suma 0,005 por año adquirido y la etnia latina resta 0,009.

Al relacionar la DMO total, subtotal y vertebral con el número de factores de riesgo, se encontró una correlación positiva de todas ellas estadísticamente significativa, con unos coeficientes de correlación de 0,43, 0,42 y 0,44 respectivamente, esta relación no se mantiene al estratificar por edades. Los datos se muestran en la tabla 31.

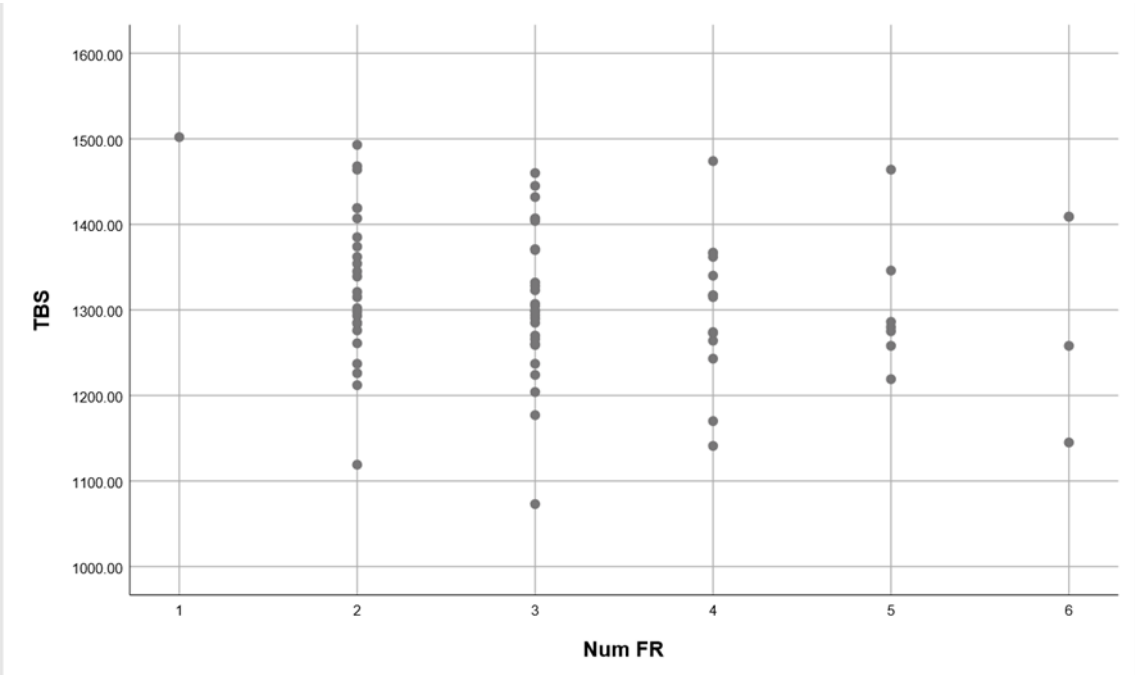
Tabla 31: Relación de la DMO con en número de factores de riesgo por grupo de edad

Num Facts Riesgo	Preescolar		Escolar		Adolescente		Joven	
	CC	p	CC	p	CC	p	CC	p
DMO vert	-0,80	0,056	0,29	0,11	0,49	0,73	-0,40	0,49
DMO ce	-0,76	0,07	0,18	0,31	-0,09	0,51	-0,59	0,40
DMO ce sc	-0,82	0,04	0,15	0,39	-0,14	0,29	-0,73	0,26

vert: vertebral. ce: cuerpo entero. ce sc: cuerpo entero sin cabeza. CC: coeficiente de correlación.

En el caso de la relación de TBS con el número de factores de riesgo, tampoco encontramos una correlación estadísticamente significativa (p= 0,137), si bien podría observarse una tendencia a disminuir en función de la agregación de más factores de riesgo, como se puede ver en la figura 12.

Figura 12: TBS y número de factores de riesgo



Se realizó también análisis bivalente para valorar la relación de los distintos factores de riesgo sobre la Z score de las principales regiones de interés ajustadas y sin ajustar. Los resultados se muestran en las tablas 32 y 33.

Tabla 32. Relación de los factores de riesgo con Z-score vertebral sin ajustar y ajustada por talla

Z-score vertebral						
Z-score vertebral sin ajustar				Z-score vertebral ajustada por talla		
	Coeficiente de regresión bivalente	p	Coeficiente de correlación	Coeficiente de regresión bivalente	p	Coeficiente de correlación
NO ingesta CDR calcio	+0,114	0,718	0,037	- 0,432	0,123	0,159
Enfermedad crónica	- 0,067	0,951	0,006	- 0,194	0,843	0,021
2º diagnóstico	+ 0,386	0,440	0,079	- 0,262	0,558	0,061
Tratamiento IS	- 0,188	0,422	0,082	- 0,036	0,865	0,018
Corticoides actuales	- 0,299	0,273	0,111	+ 0,085	0,733	0,035
Corticoides previos	+ 0,421	0,128	0,154	+ 0,540	0,032	0,220
Dosis acumulada cortis	- <0,001	0,259	0,180	+ <0,001	0,847	0,032
Tiempo con cortis	- 0,006	0,299	0,175	+ 0,001	0,863	0,030
Hipovitaminosis D	+ 0,533	0,175	0,139	+ 0,591	0,084	0,181
Sedentarismo	- 0,721	0,020	0,233	- 0,354	0,221	0,127
Fracturas previas	- 0,517	0,109	0,162	- 0,452	0,146	0,150
Hipercalciuria	- 0,026	0,968	0,004	- 0,195	0,732	0,036
Proteinuria	+ 0,315	0,277	0,110	+ 0,158	0,554	0,061
Suplementos con calcio	- 0,849	0,018	0,238	- 0,457	0,158	0,146
Suplementos con VitD	- 0,107	0,720	0,037	+ 0,062	0,816	0,024
Etnia caucásica	+ 0,142	0,603	0,053	- 0,194	0,427	0,082
Etnia latina	- 0,693	0,054	0,194	- 0,070	0,829	0,022

CDR: cantidad recomendada de calcio. IS: inmunosupresor. Cortis: corticoides. VitD: Vitamina D. del Coeficiente de modelo de regresión bivalente: efecto sobre la DMO de cada una de las variables. p: p valor para la variable a estudio, estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$. Coeficiente de correlación: grado de

relación entre la DMO y la variable a estudio. Los resultados estadísticamente significativos se muestran remarcados en negrita.

Tabla 33. Relación de los factores de riesgo con Z-score de cuerpo entero sin ajustar y ajustada por talla

Z-score de cuerpo entero						
	Z-score de cuerpo entero sin ajustar			Z-score de cuerpo entero ajustada por talla		
	Coeficiente de regresión bivariante	p	Coeficiente de correlación	Coeficiente de regresión bivariante	p	Coeficiente de correlación
NO ingesta CDR calcio	+0,233	0,497	0,070	+0,582	0,050	0,205
Enfermedad crónica	- 0,880	0,462	0,076	+ 0,632	0,543	0,064
2º diagnóstico	+ 0,500	0,410	0,085	+ 0,277	0,600	0,055
Tratamiento IS	- 0,386	0,135	0,153	- 0,095	0,681	0,043
Corticoides actuales	- 0,595	0,045	0,206	- 0,208	0,434	0,086
Corticoides previos	+ 0,426	0,169	0,141	+ 0,491	0,075	0,187
Dosis acumulada cortis	- <0,001	0,450	0,125	- <0,001	0,793	0,045
Tiempo con cortis	- 0,003	0,639	0,081	- 0,003	0,493	0,122
Hipovitaminosis D	+ 0,420	0,339	0,100	+ 0,541	0,151	0,153
Sedentarismo	- 1,265	<0,001	0,368	- 0,702	0,006	0,332
Fracturas previas	- 0,589	0,195	0,172	- 0,632	0,055	0,201
Hiper calciuria	- 0,219	0,756	0,033	- 0,228	0,708	0,040
Proteinuria	+ 0,421	0,183	0,137	+ 0,295	0,299	0,109
Suplementos con calcio	- 1,061	0,007	0,276	- 0,601	0,080	0,183
Suplementos con VitD	- 0,415	0,201	0,132	- 0,168	0,555	0,062
Etnia caucásica	+ 0,671	0,023	0,232	+ 0,245	0,347	0,099
Etnia latina	- 0,760	0,054	0,198	- 0,103	0,765	0,032

CDR: cantidad recomendada de calcio. IS: inmunosupresor. Cortis: corticoides. VitD: Vitamina D. del Coeficiente de modelo de regresión bivalente: efecto sobre la DMO de cada una de las variables. p: p valor para la variable a estudio, estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$. Coeficiente de correlación: grado de relación entre la DMO y la variable a estudio. Los resultados estadísticamente significativos se muestran remarcados en negrita.

Para evaluar la magnitud del efecto de los distintos factores de riesgo sobre cada Z-score, ajustadas y sin ajustar, se realizó un test de regresión lineal múltiple incluyendo los factores de riesgo, la ingesta de calcio y vitamina D y la etnia con cada una de ellas. No se incluyeron la edad ni el sexo por estar ya corregidas las Z-score por estas dos variables por definición.

Para la Z-score vertebral se encontró relación estadística con el sedentarismo ($p=0,013$), el cual restaba -0,758. El coeficiente de correlación fue del 6,4%, es decir, alrededor del 6,4% de la variabilidad de la Z-score vertebral se justificaba por esta variable.

Con respecto a la Z-score vertebral ajustada por talla, la única variable con la que se encontró relación estadística fue con el tratamiento con corticoides en el pasado ($p=0,038$). El cociente de correlación fue de 4,7% y ejercía un efecto aditivo sobre la Z-score, de 0,502.

Para la Z-score de cuerpo entero se halló relación estadística únicamente con el sedentarismo ($p<0,001$), el cual restaba -1,265 en caso de estar presente y que podía explicar el 13,6% de la variabilidad de esta variable.

En cuanto a la Z-score de cuerpo entero ajustada por talla, se relacionó estadísticamente con el sedentarismo ($p=0,026$) y la baja ingesta de calcio ($p=0,049$). El sedentarismo restaba -0,692 en caso de estar presente y la baja ingesta de calcio sumaba 0,572. El coeficiente de correlación conjunto fue de 9,4%.

No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el número de factores de riesgo y la Z-score vertebral sin ajustar ($p=0,975$) o justada por talla

(p=0,139) ni con la Z-score de cuerpo entero sin ajustar (p=0,441) o justada por talla (p=0,489).

5.2 Descripción del grupo control

Las características densitométricas del grupo control, obtenidas mediante Sistema General Electric, se describen, separadas por género, en la tabla 34.

Tabla 34: DMO lumbar y TBS en población infantil sana y masculina

Edad (años)	Niñas			Niños		
	N	DMO a L1-L4 g/cm2 (DE)	TBS (DE)	N	DMO a L1-L4 g/cm2 (DE)	TBS (DE)
1-2	54	0,40 (0,05)	1,325 (0,11)	40	0,37 (0,04)	1,272 (0,12)
2-3	33	0,51 (0,06)	1,363 (0,09)	42	0,46 (0,05)	1,267 (0,11)
3-4	23	0,52 (0,08)	1,346 (0,16)	22	0,51 (0,06)	1,264 (0,12)
4-5	17	0,60 (0,06)	1,346 (0,10)	40	0,60 (0,06)	1,267 (0,11)
5-6	85	0,60 (0,07)	1,288 (0,09)	81	0,56 (0,05)	1,269 (0,10)
6-7	95	0,65 (0,09)	1,280 (0,09)	112	0,60 (0,07)	1,232 (0,09)
7-8	135	0,67 (0,09)	1,268 (0,07)	126	0,64 (0,08)	1,244 (0,10)
8-9	162	0,71 (0,10)	1,266 (0,09)	124	0,68 (0,11)	1,228 (0,11)
9-10	182	0,75 (0,10)	1,278 (0,10)	117	0,70 (0,10)	1,208 (0,10)
10-11	179	0,8 (0,10)	1,285 (0,10)	142	0,73 (0,08)	1,231 (0,09)
11-12	203	0,84 (0,12)	1,337 (0,08))	132	0,76 (0,09)	1,250 (0,11)
12-13	216	0,99 (0,13)	1,355 (0,08)	119	0,81 (0,09)	1,248 (0,08)
13-14	236	1,06 (0,12)	1,386 (0,07)	114	0,89 (0,11)	1,273 (0,08)
14-15	259	1,10 (0,12)	1,398 (0,07)	84	0,99 (0,13)	1,303 (0,09)
15-16	219	1,14 (0,11)	1,405 (0,08)	68	1,08 (0,11)	1,311 (0,09)
16-17	158	1,17 (0,11)	1,405 (0,07)	50	1,15 (0,10)	1,334 (0,10)
17-18	166	1,17 (0,11)	1,404 (0,07)	22	1,20 (0,12)	1,328 (0,10)
18-19	95	1,17 (0,09)	1,404 (0,08)	16	1,16 (0,09)	1,314 (0,12)

Sistema General Electric. Obtenido de Del Rio et al, WCO-IOF-ESCEO 2014 (111).

5.3 Comparación entre bases

Para poder realizar la comparación directa entre los datos de DMO vertebral de nuestra base de datos (sistema Hologic) y los de la base de normalidad (sistema General Electric) se realizó una conversión de nuestros datos a General Electric mediante la fórmula aportada por Shepherd et al (109).

En la tabla 35 se pueden observar los datos obtenidos tras la conversión, por edades.

Tabla 35: DMO vertebral de nuestra muestra tras conversión del sistema Hologic al sistema General Electric, separados por género

	Población femenina			Población masculina		
	N	DMO Media	DE	N	DMO Media	DE
2 años	0	-	-	3	0,48	0,06
3 años	3	0,54	0,09	3	0,51	0,04
4 años	2	0,61	0,01	3	0,51	0,04
5 años	6	0,56	0,03	4	0,51	0,04
6 años	4	0,61	0,02	6	0,63	0,05
7 años	2	0,68	0,08	4	0,61	0,09
8 años	0	-	-	1	0,69	-
9 años	3	0,74	0,03	0	-	-
10 años	6	0,73	0,09	2	0,67	0,16
11 años	8	0,80	0,10	2	0,62	0,12
12 años	3	0,93	0,05	4	0,74	0,03
13 años	3	1,09	0,10	4	0,88	0,12
14 años	3	1,03	0,12	3	0,94	0,16
15 años	1	1,12	-	6	0,79	0,13
16 años	2	1,05	0,05	1	0,94	-
17 años	2	0,99	0,22	1	0,97	-
18 años	5	1,01	0,14	1	0,98	-

DMO: medido en g/cm².

Una vez obtenidos estos datos, realizamos comparación con la base de normalidad proporcionada por el grupo CETIR, sin encontrar diferencias estadísticamente

significativas entre ambas, salvo en niñas de 5 años de edad, con una media de DMO vertebral 0,04 g/cm² menor en nuestra muestra (p=0,015) y en niños de 12 y 15 años de edad, con unas medias de DMO vertebral de 0,06 g/cm² y 0,28 g/cm² menores en nuestra muestra respectivamente, p=0,044 y p=0,004. En la tabla 36 se muestran los datos obtenidos de forma más detallada con su significación estadística.

Tabla 36: Comparación de medias de DMO vertebral entre nuestra muestra y la población sana sin factores de riesgo, por género y edad

	Población femenina			Población masculina		
	N	Diferencia de medias de DMO	p	N	Diferencia de medias de DMO	P
2 años	0	-	-	3	+ 0,24	0,573
3 años	3	+ 0,01	0,846	3	- 0,008	0,790
4 años	2	+ 0,01	0,476	3	- 0,09	0,076
5 años	6	- 0,04	0,015	4	- 0,04	0,113
6 años	4	- 0,05	0,057	6	+ 0,02	0,254
7 años	2	+ 0,01	0,819	4	- 0,02	0,639
8 años	0	-	-	1	-	-
9 años	3	- 0,01	0,486	0	-	-
10 años	6	- 0,06	0,127	2	- 0,06	0,678
11 años	8	- 0,07	0,079	2	- 0,13	0,357
12 años	3	- 0,06	0,153	4	- 0,06	0,044
13 años	3	+ 0,02	0,665	4	- 0,01	0,864
14 años	3	- 0,07	0,431	3	- 0,05	0,609
15 años	1	-	-	6	- 0,28	0,004
16 años	2	- 0,11	0,191	1	-	-
17 años	2	- 0,17	0,467	1	-	-
≥ 18 años	5	- 0,15	0,074	1	-	-

Los resultados estadísticamente significativos se remarcan en negrita

A continuación, en la tabla 37, se describen las diferencias de medias de TBS encontradas entre nuestra muestra y la población sana sin factores de riesgo, junto a su significación estadística.

Tabla 37: Comparación de medias de TBS entre nuestra muestra y la población sana sin factores de riesgo, por género y edad

	Población femenina				Población masculina			
	N	Media de TBS	Diferencia de medias de TBS	p	N	Media de TBS	Diferencia de medias de TBS	p
2 años	0	-	-	-	0	-	-	-
3 años	0	-	-	-	1	1,127	-	-
4 años	1	1,204	-	-	0	-	-	-
5 años	4	1,237	- 0,505	0,332	2	1,243	- 0,26	0,369
6 años	3	1,330	+ 0,50	0,469	5	1,368	+ 0,136	0,013
7 años	2	1,3185	+ 0,505	0,166	3	1,422	+ 0,178	0,105
8 años	1	1,339	-	-	1	1,345	-	-
9 años	3	1,244	- 0,333	0,741	0	-	-	-
10 años	6	1,253	- 0,32	0,312	2	1,341	+ 0,110	0,389
11 años	8	1,229	- 1,071	0,001	2	1,292	+ 0,42	0,090
12 años	3	1,303	- 0,516	0,063	4	1,315	+ 0,67	0,069
13 años	3	1,381	- 0,466	0,942	4	1,368	+ 0,957	0,118
14 años	3	1,394	- 0,366	0,814	3	1,338	+ 0,353	0,327
15 años	1	1,474	-	-	6	1,285	- 0,251	0,516
16 años	2	1,368	- 0,37	0,102	1	1,406	-	-
17 años	2	1,332	- 0,72	0,639	1	1,371	-	-
≥18 años	5	1,374	- 0,30	0,482	1	1,285	-	-

Los resultados estadísticamente significativos se remarcen en negrita

Dado el escaso número de sujetos en muchos de los grupos etarios, se procedió a realizar estas comparaciones agrupando por los grupos de edad: escolar, preescolar, adolescentes y jóvenes. Para la comparación entre bases, se realizó la comparación de los promedios de cada grupo. Los datos para DMO vertebral se muestran en la Tabla 38 y para TBS en la Tabla 39.

Tabla 38: Comparación de promedios por grupos etarios de DMO vertebral entre nuestra muestra y la población sana sin factores de riesgo

	Población femenina				Población masculina			
	N	Promedio de DMO	Diferencia de promedios de DMO	p	N	Promedio de DMO	Diferencia de promedios de DMO	p
Preescolares (2-3 años)	3	0,54	+0,01	0,757	6	0,49	+0,008	0,716
Escolares (4-9 años)	18	0,62	+ 0,05	0,011	18	0,58	+ 0,04	0,040
Adolescentes (10-17 años)	28	0,90	- 0,01	0,000	23	0,81	-0,14	0,000
Jóvenes (18-20 años)	5	1,01	- 0,15	0,074	1	0,98	-	-

Los resultados estadísticamente significativos se remarkan en negrita

Tabla 39: Comparación de promedios por grupos etarios de TBS entre nuestra muestra y la población sana sin factores de riesgo

	Población femenina				Población masculina			
	N	Promedio de TBS	Diferencia de promedios de TBS	p	N	Promedio de TBS	Diferencia de promedios de TBS	p
Preescolares (2-3 años)	0	-	-	-	1	1,127	-	-
Escolares (4-9 años)	14	1,275	+ 0,171	0,000	11	1,358	+ 0,294	0,000
Adolescentes (10-17 años)	28	1,302	- 0,694	0,001	23	1,326	+ 0,417	0,011
Jóvenes (18-20 años)	5	1,374	- 0,300	0,482	1	1,285	-	-

Los resultados estadísticamente significativos se remarkan en negrita

6. DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo ha sido el de identificar a los pacientes con riesgo de presentar una BMOec, a través de los factores de riesgo, describir esta población y calcular la prevalencia de BMOec en los mismos, así como evaluar la calidad de la arquitectura ósea trabecular, mediante la aplicación de la técnica TBS. Entre los objetivos secundarios se encontraba estudiar la relación entre el TBS y la DMO, y de ambos con el número de fracturas previas y variables clínicas. Por último, se han comparado los datos obtenidos por TBS, con los de la población pediátrica sana similar.

Como se ha mencionado previamente, los pacientes incluidos en el estudio debían presentar al menos un factor de riesgo para desarrollar BMOec. De estos pacientes observamos que un gran porcentaje presentaba asociación de más de un factor de riesgo.

Se presentan los datos de 103 pacientes, recogidos consecutivamente, con una media de edad de 9,8 años, con predominancia del grupo de adolescentes frente a otros grupos de edad, probablemente en relación a la edad de debut de las condiciones que facilitan la presencia de los factores de riesgo.

Uno de los factores de riesgo más prevalentes en este estudio fue el bajo consumo de calcio, que resultó inferior al recomendado en el 84,5% del total de la muestra. Este porcentaje fue menor en los grupos de menor edad, con requerimientos también menores, y se incrementaba en los grupos con mayores requerimientos (adolescentes y jóvenes).

Estudios previos al nuestro ya ponen de manifiesto este descenso en el consumo de calcio en jóvenes sanos en transición a la edad adulta, y lo relacionaron con la intolerancia a la lactosa y el tiempo empleado en ver televisión. Concluyen que se necesitan intervenciones orientadas a los adolescentes para el desarrollo de hábitos saludables, que incrementen el consumo de calcio en esta población (112).

Se ha de tener en cuenta que las recomendaciones sobre el consumo de calcio en edad pediátrica se basan en las necesidades fisiológicas de la población sana y se podría esperar que no fueran suficientes en niños o jóvenes con enfermedades crónicas, que pudieran presentar una disminución en la absorción de calcio, o deficiencias en el metabolismo óseo.

Un posible marcador subrogado para valorar el consumo de calcio en la dieta o su malabsorción (113), podría ser el hallazgo de hipocalciuria en la determinación de calcio en orina de 6 o 24 horas. Sin embargo, en este estudio, se observaron valores de cumplimiento con la ingesta de calcio similares tanto en el grupo de hipocalciuria como en el grupo de normalidad: un 20,6% frente a un 15,7 % respectivamente. De la misma manera también se obtuvo que el 53,3% de los pacientes con consumo adecuado de calcio presentaba hipocalciuria.

Cabe comentar que estos resultados se valoraron en el 94% de la muestra, no pudiendo obtenerse la calciuria en el resto por dificultades en la recogida de orina de 24 horas por falta de colaboración de los pacientes de menor edad y por enuresis nocturna, entre otros.

En nuestra muestra se encontró que tan sólo cerca de un 10% de pacientes tomaban suplementos de calcio y vitamina D, a pesar de presentar factores de riesgo asociados. Un 13% se suplementaba con vitamina D, persistiendo un 8% de niños con concentraciones inferiores a los 30 nmol/L en sangre de vitamina D. Estos bajos porcentajes se atribuyen en parte a la ausencia de unas recomendaciones específicas del tratamiento de niños en riesgo de presentar enfermedades óseas en nuestro entorno, así como a una gran variabilidad entre las recomendaciones de las que disponemos hasta la fecha (114). Es cierto que en algunas poblaciones, como en niños con enfermedades renales, la deficiencia de vitamina D está más ampliamente estudiada, y se sabe que puede ser causa de hiperparatiroidismo secundario, por lo que los nefrólogos pediatras podrían ser un colectivo más sensibilizado frente a este

problema (115). En nuestro estudio, la suplementación con vitamina D era mayor en este grupo de pacientes (27,8%) respecto a la media (14,7%).

Otro factor de riesgo clásico evaluado fue el déficit de vitamina D, considerando como tal una concentración inferior a 30 nmol/L en sangre, según el consenso internacional para la prevención del raquitismo (110). Hubo dificultades técnicas en la determinación de vitamina D el 4% de nuestra muestra, sin posibilidad de repetir la extracción, por lo que los datos se muestran del 96% de la misma. El 8,1% presentaba valores deficitarios de vitamina D en sangre. Este porcentaje es menor que lo descrito en estudios poblacionales previos, en los que se describen cifras de hipovitaminosis D entorno al 15% en adolescentes europeos, incluyendo España (116). No disponemos de cifras en niños menores de 12 años españoles ni del resto de Europa para comparar con nuestro grupo (116, 117). El hallazgo de cifras de hipovitaminosis D en adolescentes inferiores a lo encontrado en población sana, puede ser resultado de una mayor vigilancia de los médicos responsables de estos pacientes con enfermedades crónicas, que pueden servirse de alguna de las determinaciones analíticas sanguíneas habituales para la valoración de la vitamina D, y si es necesario, realizar suplementación.

Al evaluar la actividad física, observamos que había una disminución en la misma relacionada con el incremento de la edad. Si se observa los datos obtenidos en el estudio de validación del test PAQ en población sana española, se puede observar que la actividad media de los adolescentes estudiados era similar a la obtenida en nuestra población de adolescentes, con una media de PAQ entre 2,48 y 2,69 para chicos y de entre 2,10 y 2,48 para chicas, frente a 2,84 en nuestra población masculina y de 2,74 en nuestra población femenina (106). Existe una preocupación creciente acerca de la disminución de ejercicio físico necesario tanto en adolescentes sanos como con enfermedades crónicas, a pesar de sus conocidos beneficios en ambas poblaciones (118, 119). En este sentido existen estudios en los que se describe una menor actividad física en niños y adolescentes con AIJ a pesar de un buen control de su enfermedad

(120), en niños con enfermedades hematológicas tras 10 meses de haber recibido el último tratamiento (121), en niños con nefropatías crónicas (122), y en niños con conectivopatías (123), entre otros. En nuestro estudio se halló una menor actividad física en niños con enfermedades hematológicas, con una puntuación de PAQ de 1, muy disminuido con respecto al resto de grupos, seguido de nefropatías, vasculitis y enfermedades autoinflamatorias, estos últimos grupos menos estudiados, probablemente por su baja incidencia.

El 17,5% de pacientes presentaban antecedente de algún tipo de fractura previa, de los cuales el 12,6% presentaban fracturas de vértebras o huesos largos. Estos porcentajes son inferiores al referido en la literatura en población sana, en la que se describe una prevalencia de hasta un 42% de fracturas (de todo tipo de fracturas en general) en niños y un 27% en niñas, desde el nacimiento hasta los 16 años, con un pico de incidencia entre los 10 y los 15 años (1). También se describe un predominio de fracturas en el sexo masculino, representando hasta 2/3 de fracturas de la adolescencia(9). En nuestro estudio no se encontraron diferencias entre los grupos de edad ni tampoco entre sexos, con 10 niños y 8 niñas con historia de fracturas.

Se objetivó que el antecedente de fractura ósea de huesos largos y/o vertebrales presentaba una mayor prevalencia en el grupo con enfermedades hematológicas, con hasta un 57,1% de pacientes con alguna fractura previa de huesos largos y/o vertebrales, seguido del grupo de los pacientes con enfermedades autoinflamatorias (33%) y del grupo de niños con enfermedades digestivas (12,5%), con una proporción muy inferior en el resto de los grupos. Es probable que la mayor presencia de fracturas en el grupo de enfermedades hematológicas sea debido a un aumento de la fragilidad ósea asociado a la agregación de factores de riesgo que presentan estos pacientes, como el sedentarismo y las terapias recibidas, entre otros.

Tres pacientes cumplían criterio de historia de fracturas clínicamente significativa previa a la realización de la morfometría vertebral: una niña de 14 años con una vasculitis y 3

fracturas vertebrales, otra niña de 11 años con antecedente de una LAL y una enfermedad de injerto contra huésped, con la presencia de 1 fractura vertebral y otra de calcáneo, y en tercer lugar otra niña de 12 años y diagnóstico de linfoma, con presencia de 3 fracturas vertebrales diagnosticadas en 2016.

Tras la realización de la morfometría vertebral se encontró que la paciente de 14 años con vasculitis e historia previa de 3 fracturas vertebrales (datadas de 2009) ya no presentaba alteraciones morfológicas óseas compatibles con fractura/aplastamiento, por lo que se deduciría que el modelado óseo que se produce durante la infancia podría haber restaurado estas vértebras. En la literatura se describe este proceso reparador en las poblaciones más estudiadas en materia de fracturas vertebrales como son los niños con malignidades hematológicas y aquellos en tratamiento con corticoides, en los que además se aconseja una actitud conservadora en el tratamiento de estas fracturas, derivada de la buena evolución natural de las mismas (124-126). Sí se observó persistencia del aplastamiento de T8 moderado en la niña con LAL cuya fractura databa de 2014. Se observó también que la morfometría de la niña diagnosticada de linfoma y 3 fracturas vertebrales en 2016, presentaba 5 aplastamientos vertebrales, por lo que se pudieron sumar 2 más a los 3 iniciales en los meses entre el diagnóstico y la inclusión en el estudio.

Entre los pacientes que previamente no estaban diagnosticados de fracturas vertebrales, encontramos que, tras la realización de la morfometría, 3 pacientes presentaban 1 fractura vertebral desconocida hasta ese momento, 2 localizadas en T7 y otra en T8, y con distintos grados de fractura en la escala Genant. De estos pacientes sólo 2 presentaban BMOec por densitometría. De esta forma la prevalencia de Opi en nuestra muestra pasó de ser del 2,9% (todas por fracturas vertebrales) al 4,85% tras la realización de la morfometría.

Estos hallazgos ponen de manifiesto que las fracturas vertebrales en niños con baja masa ósea, o incluso en aquellos en riesgo de desarrollarla por los factores de riesgo,

pueden aparecer a lo largo de la enfermedad y ser asintomáticas, como ya se ha descrito previamente (9). Una de las poblaciones mejor estudiada en este sentido son los niños con neoplasias hematológicas o tras transplante de médula ósea, en los que se describen fracturas vertebrales por infiltración leucémica, pero también por fragilidad ósea, atribuidas en parte tanto por el uso de corticoides como por la propia enfermedad (9). Se ha descrito que desde el inicio de la enfermedad y durante el primer año tras el diagnóstico, hasta un 16% de estos niños puede presentar fracturas vertebrales, en su mayor parte asociadas a una BMOec (53) y que este riesgo de fractura permanece incrementado a lo largo del tratamiento (9).

Otro grupo bien estudiado de niños con riesgo de presentar BMOec/ OP infantil, son los niños con síndrome nefrótico, en los que se ha descrito una incidencia de fracturas vertebrales de hasta un 6-8% durante el primer año tras el diagnóstico (62, 64) junto una disminución de la DMO vertebral por debajo de 1 desviación estándar con respecto a su misma edad y género en el 25% de los niños estudiados (64).

Entre los factores de riesgo evaluados en este trabajo se encuentran también la toma de medicamentos potencialmente osteopenizantes, con un papel destacado de los corticoides, por lo de se describen de forma separada al resto de los medicamentos.

Como se ha explicado anteriormente los corticoides son fármacos que pueden provocar un rápido descenso de masa ósea por distintos mecanismos, así como un riesgo incrementado de fracturas (9, 62-67). En nuestra muestra, casi el 40% de los niños estaban o habían estado en tratamiento con corticoides y la mitad de ellos los tomaban en el momento de inclusión en el estudio. Si bien no se han establecido dosis “seguras” de corticoides en la infancia de forma generalizada y homogénea (126, 127), en adultos se describe que dosis inferiores a 7,5 mg/día presentarían menos riesgo de desarrollar complicaciones óseas (128-130), aunque tampoco se consideraría una dosis inocua (131, 132). En nuestra muestra, la dosis media de los niños en tratamiento con corticoides en el momento de su inclusión en el estudio era de 6,9 mg/día con un rango

de entre 1,125mg hasta 40 mg en un caso. Sin embargo, teniendo en cuenta que estos niños están en desarrollo y que su peso no es el de un adulto, probablemente correspondería proporcionalmente a dosis mayores. En la literatura se define como una baja dosis de inicio de corticoides en edad pediátrica aquella menor de 0,2mg/kg que no sobrepase los 7,5 mg/día (127). En nuestra muestra la dosis media de prednisona por peso fue de 0,21 mg/kg pero con una gran variabilidad entre los distintos grupos diagnósticos, desde una media de 0,45 mg/kg en el grupo de enfermedades nefrológicas hasta 0,08mg/kg en el grupo de las AIJ. En este punto se ha de enfatizar que el uso de los corticoides es muy distinto en función del de la entidad a tratar. De esta manera, en los síndromes nefróticos es habitual que se realicen tandas cortas y con altas dosis de corticoides, muy distinto de, por ejemplo, el uso de corticoides en enfermedades reumáticas del tipo de AIJ, vasculitis o conectivopatías en las que las dosis iniciales son menos elevadas, pero se prolongan mucho más en el tiempo con descensos muy paulatinos. Por ello estas dosis varían también según el momento evolutivo de la enfermedad en las que son medidos. En este sentido, en este estudio se calculó la dosis diaria por kg de peso en el momento de la inclusión y para obtener una visión más global de los corticoides en nuestra muestra, se calculó la dosis acumulada en el último año y en total.

La media de la dosis acumulada total de prednisona en nuestra muestra fue de 6683 mg, correspondiendo alrededor de un tercio, 2120mg, a los miligramos acumulados en el último año. Esta proporción fue muy diferente en función del grupo diagnóstico. Por ejemplo, en las enfermedades hematológicas la dosis media acumulada en el último año (4149mg) correspondía a casi la mitad de la dosis acumulada total (9062 mg), frente a las enfermedades autoinflamatorias que presentaban una dosis acumulada total similar (9444 mg) pero con una dosis media acumulada en el último año de 308 mg.

Se analizaron otros fármacos con potencial osteopenizante, en nuestra muestra predominaron los inmunosupresores, con hasta un 31% de los pacientes en tratamiento

con algún inmunosupresor o una combinación de ellos, principalmente en los grupos de vasculitis, conectivopatías, enfermedades hematológicas y artritis. No se registraron pacientes con anticomieles ni anticoagulantes.

Un aspecto interesante de este trabajo fue valorar la asociación de distintos factores de riesgo. Observamos que, más de un tercio de los participantes (38%) presentaba asociación de 2 factores de riesgo, casi otro tercio (30%) presentaban 3 factores de riesgo y más de un 25% presentaba 4 o más factores de riesgo. Si bien el criterio de inclusión fundamental para reclutar a los pacientes en el estudio era la presencia de, al menos, un factor de riesgo y que el alto porcentaje de ingesta inadecuada de calcio facilita la presencia de esta asociación, destaca que algo más de un cuarto de los pacientes presenten como mínimo 4 factores de riesgo. En la literatura no hay otras poblaciones similares que describan esta situación, si bien sí se describen la asociación de factores de riesgo en otras poblaciones como los atletas con fracturas, aunque las causas de fractura y los factores de riesgo son radicalmente distintos (133, 134).

En este trabajo se ha podido observar un mayor número de factores de riesgo en los pacientes con enfermedades hematológicas, que llegan a acumular una media de 4,5 factores de riesgo. El grupo que asocia menos factores de riesgo (2,29) es el de malabsorción/intolerancias alimentarias.

Igualmente, también se observa un incremento en asociación de factores de riesgo relacionado con la edad, pasando de 1,6 en edad preescolar a 3,4 en adolescentes y 3,2 en adultos jóvenes. Probablemente este hallazgo está en relación a un mayor tiempo de exposición a posibles nuevos factores de riesgo, junto a un mayor porcentaje de incumplimiento con las necesidades diarias de calcio e inactividad física en los grupos de mayor edad.

En relación a las variables densitométricas recogidas, hubo diferencias en el número total de los sujetos analizados dependiendo de las distintas regiones de interés

analizadas y del tipo de medida realizada (DMO vs Z-score, por ejemplo). Las diferencias de este número derivan de dificultades técnicas para la realización de la DXA en niños pequeños, de ausencia de bases de normalidad en las edades más tempranas para el cálculo de la Z-score, o de exploraciones incompletas que no recogieron las tres localizaciones como, por ejemplo, por falta de colaboración de algún paciente.

Se observó que no había diferencias entre la DMO de la población femenina y la masculina en general, y que la proporción de BMOec era también similar entre ambos sexos, igual que lo descrito en la literatura(9).

La guía de la ISCD recomienda el ajuste de DMO por talla en niños con baja talla o retraso en el crecimiento, esto es, aquellos con talla menor de percentil 3 en la práctica clínica habitual (2). En nuestro estudio se realizó en todos los participantes para minimizar las diferencias en DMO que pudieran derivar de la diferencia de tamaño corporal entre los sujetos, tanto al alza como a la baja. Al comparar los datos obtenidos por DXA ajustados y sin ajustar se observó que no había diferencias entre los promedios de las principales regiones de interés: vertebral ni cuerpo entero, con medias muy similares entre las variables ajustadas y las no ajustadas por talla, sin embargo, sí que se comprobó que la dispersión de la desviación estándar era menor si se ajustaba por talla. En relación a esto, teniendo en cuenta los puntos de corte para BMOec, Z-score ≤ -2 , encontramos que había discordancia en hasta un 7% de los pacientes entre las medidas ajustada y sin ajustar por talla, tanto en región vertebral lumbar como en cuerpo entero, en donde un 5% de pacientes pasarían de BMOec a rango de normalidad al ajustar por talla y otro 2 %, de forma inversa, pasarían de una Z-score normal a presentar BMOec al ajustar por talla. Por tanto, asumiendo que este 2% de niños, probablemente sean niños de estatura en rangos altos de la normalidad, deducimos que no sólo sería importante realizar el ajuste por talla en los niños con baja talla, sino también en aquellos con tallas altas para no sobreestimar su Z-score y que no pasen desapercibidos aquellos niños con una posible BMOec pero con tallas en rangos superiores.

Al evaluar la relación entre los distintos factores de riesgo y diagnósticos sobre la DMO, se pudieron observar diferencias en la DMO tanto vertebral como de cuerpo entero con y sin cabeza en función del grupo diagnóstico ajustado por edad. Las enfermedades hematológicas junto con las enfermedades digestivas y las nefropatías representaban los grupos con menor DMO. En la literatura ya se describen disminuciones en DMO en relación a estos diagnósticos, siendo uno de los más estudiados el síndrome nefrótico, en el que se llega a describir que hasta el 25% de los niños afectados presentan Z-scores menores a 1 DE de lo esperado (población normal) al año del diagnóstico (64).

A pesar de que en este estudio no se encontró un descenso de DMO tan pronunciado como en otros grupos diagnósticos, en AIJ se ha descrito en otros trabajos un descenso de DMO significativo con respecto a controles sanos, y lo relacionan con un menor consumo de calcio y vitamina D, una disminución en la actividad física, una menor exposición solar y al uso de corticoides (72). Sin embargo, no encontraron relación con el uso de metotrexate, duración de la enfermedad ni gravedad de la misma(72).

En este sentido, se evaluaron también en este estudio las proporciones de BMOec en cada grupo diagnóstico, las cuales variaban en función de la región de interés estudiada, vertebral frente a cuerpo entero, así como si estaban ajustadas por talla o no. El promedio de proporción BMOec en nuestra muestra variaba entre 6,4% (medido por Z-score ajustada por talla) y un 10,5% (medido por Z score de cuerpo entero sin ajustar).

El grupo con mayor proporción de BMOec, en todas las regiones, fue el de enfermedades hematológicas, llegando a alcanzar un 60% de todo el grupo (medido por Z-score ajustado por talla), seguido de los grupos de AIJ y enfermedades malabsortivas/alergias alimentarias. Llama la atención que el ajuste por talla conlleva una disminución importante del porcentaje de BMOec en el grupo de AIJ en ambas localizaciones (en región vertebral pasa de un 11,1% a un 5,6% al ajustarla y en cuerpo entero pasa de un 11,8% a 0 al ajustarla), sin embargo, este efecto no es tan pronunciado en las enfermedades malabsortivas/alergias alimentarias en la región

vertebral (que pasa de un 9,1% a un 7,1% al realizar el ajuste) y se invierte en la región de cuerpo entero, pasando de un 7% sin ajustar a un 9,8% tras el ajuste por talla. Este aumento de proporción de BMOec al ajustar por talla también ocurre en el grupo de enfermedades hematológicas, en ambas regiones, vertebral y de cuerpo entero.

Parte de la explicación de estos cambios tan pronunciados en las proporciones de BMOec podría residir en el bajo número de pacientes por grupo, donde pequeños cambios en número producen grandes diferencias en porcentajes. Sin embargo, existe una tendencia a aumentar el porcentaje de BMOec con el ajuste por talla en las enfermedades hematológicas a diferencia del resto de grupos, salvo en las enfermedades malabsortivas/alergias alimentarias en la región de cuerpo entero. Estos hallazgos se verían influidos por las distintas velocidades de crecimiento de estos niños, de esta manera, en el grupo de enfermedades hematológicas tendríamos niños que al ajustar por talla disminuyen su Z-score, es decir, su talla afecta positivamente al cálculo de Z-score, de lo que se deduce un percentil de talla mayor que en otros grupos. En el resto de los niños de otros grupos diagnósticos, en los que la relación es a la inversa, y el ajuste por talla produce una Z-score mayor que la no ajustada (y de ahí menor proporción de BMOec), presentarían un tamaño pequeño de vértebras, y probablemente un percentil de talla menor a lo esperable.

Por otro lado, se evaluó la influencia de los distintos factores de riesgo en la adquisición de DMO, y en el test bivalente se observó que la edad presentaba una relación positiva fuerte con la DMO tanto de cuerpo entero con y sin cabeza como en la vertebral, como era esperable, ya que la edad lleva implícito crecimiento y con ello adquisición de masa ósea (5).

Una vez ajustado por edad, el test bivalente demostró relación estadísticamente significativa entre la DMO de cuerpo entero y el sedentarismo y la presencia de fracturas previas, presentando ambas un efecto sustractivo, influenciando negativamente en la DMO. Para la DMO de cuerpo entero sin cabeza, además de presentar una relación

negativa también con el sedentarismo y la presencia de fracturas previas, se vio influenciada por la toma de corticoides en el presente y por la etnia latina, ambas también con efecto sustractivo de la DMO.

Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia del ejercicio físico en población pediátrica como factor de prevención de BMOec, lo que, asociado a la tendencia al sedentarismo en los pacientes en edades de adolescencia y en aquellos con enfermedades crónicas descrita en este mismo trabajo, apoyaría la necesidad de implementar el deporte como medida terapéutica asociada en estas poblaciones en riesgo de presentar BMOec. En este sentido ya hay trabajos publicados que recomiendan programas de ejercicios en niños con hemofilia (135) y en supervivientes de LLA (136) o incluso en población sana (137) para prevenir o mejorar la BMOec, si bien otros estudios apuntan a la baja adherencia de los pacientes a estas medidas y la ausencia de resultados derivada de ello en poblaciones como AIJ(138) .

De la misma manera, estos resultados apoyarían el presentar una actitud diagnóstica proactiva en la valoración de DMO en niños con presencia de fracturas óseas, a pesar de no cumplir estrictamente con el criterio de historia de fracturas clínicamente significativa, ya que estos niños pueden presentar una DMO menor que otros niños de la misma edad y sexo.

Por otro lado, a nivel de DMO vertebral, se halló una relación positiva mediante el test bivariante ajustado por edad de la DMO con el sexo masculino y la hipovitaminosis D. En esta localización, ni la historia de fracturas previas ni el sedentarismo alcanzaron la significación estadística, $p=0,092$ y $p=0,054$ respectivamente.

Mediante un test de regresión múltiple que contemplaba todos los factores de riesgo estudiados junto a la etnia y el aporte de calcio y/o vitamina D mediante suplementos, se observó que el 81,9% de la variabilidad de la DMO de cuerpo entero se explicaba mediante la asociación aditiva del factor edad y sustractiva del sedentarismo. En el caso

de la DMO de cuerpo entero sin cabeza hasta el 82,5% de la variabilidad de la misma se explicaba por la asociación aditiva del factor edad y sustractiva del sedentarismo y la etnia latina. Para la DMO vertebral se observó que la edad, el sexo, la hipovitaminosis D y la etnia explicaban un 73% de la variabilidad de la DMO, donde la edad y la hipovitaminosis D incrementaban su valor, mientras que el género masculino y la etnia latina lo disminuían.

Esta relación positiva de la DMO vertebral con la presencia de hipovitaminosis D, aunque de difícil explicación, podría estar en relación a la variabilidad de la misma en función de ritmos estacionales o exposición solar (139, 140), color de la piel de los pacientes incluidos (141) o incluso por polimorfismos genéticos (139, 140, 142) o por la enfermedad de base (140), así como la presencia de otros factores de confusión en relación a la misma (142) entre ellos que los pacientes con hipovitaminosis D sean pacientes más adherentes a medidas antiosteoporóticas no farmacológicas al ser conscientes de este déficit. Por otro lado, estudios previos al nuestro también han descrito concentraciones más bajas de vitamina D en personas con mayor peso (141), dato que también se ha reproducido en nuestra muestra. En población pediátrica, además, este aumento de peso se relaciona con una mayor DMO (54, 143-145), dato que se describe también en nuestra muestra. Por tanto, la relación entre la vitamina D y el peso podría ejercer un efecto confusor más en la valoración de la hipovitaminosis D en población en desarrollo y con adquisición constante de peso y DMO.

A pesar de no haber obtenido significación estadística en este trabajo sí que se pudo describir que los niños en edad escolar y preescolar con consumo insuficiente de calcio presentaban una DMO menor, tanto en localización vertebral como en cuerpo entero con y sin cabeza, frente a los que presentan un consumo suficiente. Esta relación no la presentan los adolescentes y no se pudo valorar en jóvenes, dado que ninguno alcanzaba las recomendaciones de ingesta diaria de calcio.

Al evaluar si la asociación de factores de riesgo, estratificando por edades, influía en la DMO total, subtotal y vertebral, no se encontró una relación estadísticamente significativa. Sin embargo, sí parecía haber una tendencia a presentar una menor DMO en presencia de mayor número de factores de riesgo.

Con el objeto de evaluar si el efecto de los distintos factores de riesgo era similar sobre la DMO que sobre la Z-score, siendo esta última una variable ya ajustada por edad y sexo, se realizó de nuevo un test bivalente con las mismas variables estudiadas para la DMO incluyendo la Z-score de cuerpo entero ajustada y sin ajustar por talla y la Z-score vertebral también ajustada y sin ajustar.

De este análisis derivó de nuevo un efecto negativo claro del sedentarismo tanto en la Z-score de cuerpo entero no ajustada como en la ajustada, así como en la Z-score vertebral no ajustada, pero no así en la Z-score vertebral ajustada.

Otros factores de riesgo se relacionaron de forma estadísticamente significativa con cada una de las Z-score estudiadas, pero de forma puntual, sin tener presencia en más de una de las localizaciones. Sí se observó un efecto negativo de los suplementos de calcio frente a Z-score de cuerpo entero sin ajustar y Z-score vertebral sin ajustar que no se reproducía en sus versiones ajustadas, de forma paralela se halló también una relación positiva estadísticamente significativa de la deficiencia en consumo de calcio con la Z-score de cuerpo entero ajustada. Hallazgos similares se describen en otros trabajos publicados previamente, en los que por ejemplo se observa que un incremento de calcio en la dieta de niños con consumo inadecuado no mejoraba la DMO (146), o en los que simplemente no se encontraba relación de la DMO con la ingesta de calcio (147). Por otro lado sí se ha publicado un metaanálisis en el que se concluía que tanto la suplementación con calcio como el aumento de consumo de calcio en la dieta podía producir pequeños incrementos en DMO, pero con dudoso significado clínico, y en la reducción de fracturas (148). Con todos estos hallazgos se puede deducir que, a día de hoy, todavía existe incertidumbre y controversia a este respecto.

Para valorar la magnitud del efecto de los distintos factores de riesgo y variables asociadas sobre las Z-score, se realizó un test de regresión lineal múltiple para cada una de las localizaciones de Z-score ajustadas y sin ajustar por talla. Destaca que los coeficientes de correlación conjuntos eran mucho menores para Z-score que para DMO, sin embargo, los factores de riesgo relacionados para cada localización se reproducían de forma similar que para la DMO. En el caso de la Z-score de cuerpo entero se asoció a sedentarismo tanto en su variante ajustada (restaba -0,692) como sin ajustar (restaba -1,265). El sedentarismo también se relacionó negativamente con la DMO de cuerpo entero con y sin cabeza.

Para la Z-score vertebral sólo se encontró relación con el sedentarismo, y en su variante ajustada, con la toma de corticoides en el pasado. A diferencia de la DMO vertebral, no se encontró relación con otras variables como la hipovitaminosis D ni a la etnia.

De forma paralela a la DMO, no se encontró una correlación entre el número de factores de riesgo y la Z-score de cuerpo entero o vertebral, ajustadas o sin ajustar por talla.

En este trabajo se puede observar la ausencia de relación estadísticamente significativa de muchos de los factores de riesgo, o su combinación, con BMOec en el momento de la inclusión. Con respecto a esto, hemos de tener en cuenta que, aunque estos factores de riesgo puedan no relacionarse con BMOec en un estudio transversal, sí podrían ser relevantes para su desarrollo en el tiempo, incluso ya en edad adulta, y condicionar una mayor predisposición a osteoporosis con el tiempo.

Otro objetivo de este trabajo ha sido valorar la microestructura ósea de nuestra muestra a través del software TBS. En nuestra muestra no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, si bien sí que había una tendencia no estadísticamente significativa a ser mayor en el grupo femenino. Encontramos también una tendencia a la disminución del valor TBS durante la adolescencia con respecto a edad escolar y los jóvenes, que ya había sido descrito previamente en

población sana sin factores de riesgo (111), y que hipotetizamos que podría estar en relación a una mayor velocidad de crecimiento óseo junto a una menor velocidad de aposición mineral en el nuevo hueso, en comparación, por lo que las trabéculas al estar menos mineralizadas, no serían fácilmente distinguibles, y no se producirían los cambios en las tonalidades de grises necesarias para su medición en el variograma experimental.

En relación a TBS en los distintos grupos diagnósticos, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, a diferencia de la DMO de las principales regiones de interés.

Al relacionar DMO de cuerpo entero y vertebral con TBS, marcadores indirectos de fragilidad ósea, se obtuvo una correlación pobre de 0,38 y 0,39 respectivamente, ambas estadísticamente significativas. Esta correlación indica que si bien miden características óseas distintas (cantidad vs calidad), ambas medidas aumentan en presencia de un hueso de mejor calidad con mayor masa ósea y mejor trabeculación, mientras que disminuyen en presencia de un hueso degradado con menor masa ósea y peor calidad de la trabeculación. No obstante, como se ha comentado previamente, existe una disminución de los valores de TBS en la adolescencia que no se correspondería a una degradación ósea ni a descensos de la DMO. En estudios previos a éste, se describe también un efecto meseta alrededor de los 13 años de edad en población sana (111, 149).

Al evaluar el comportamiento de TBS en grupos con BMOec se encontraron cifras más bajas de TBS con respecto a los grupos con Z score > -2, que en la localización vertebral no resultó estadísticamente significativo, pero sí lo fue en la de cuerpo entero.

En la valoración de la relación de los distintos factores de riesgo con TBS, sólo se observó una relación estadísticamente significativa con la edad y la etnia. En el test de regresión lineal múltiple se pudo observar que, lejos de los valores de correlación conjuntos alcanzados en las DMO de las distintas regiones de interés, sólo un 18% de

la variabilidad del valor de TBS se explicaba por el efecto aditivo de la edad y sustractivo de la etnia latina, resultando el resto de los factores de riesgo no estadísticamente significativos.

A pesar de que este trabajo no encontró asociación entre el valor de TBS y el uso de corticoides, un estudio reciente realizado en 15 niños con fracturas vertebrales asociadas al uso de corticoides, en los que se realizó una biopsia del hueso iliaco y se estudió mediante histomorfometría y técnicas de microscopía electrónica, describió que estos niños presentaban una disminución del grosor trabecular y del grosor del material osteoide junto a aumento del espacio entre trabéculas, comparado con datos publicados de sujetos de la misma edad y género. Encontraron correlación entre el grado de alteraciones trabeculares y la dosis de corticoides, la estatura y el IMC. No encontraron relación sin embargo con la DMO ni medidas de actividad de la enfermedad de base (150). Observaron también que estos niños presentaban una mineralización heterogénea e hipermineralizada, con mayor mineralización en aquellos con mayor dosis acumulada de corticoides (150).

En nuestro estudio, de la misma manera que con la DMO, con TBS tampoco se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p=0,137$) entre el número de factores de riesgo y la cifra de TBS, sin embargo, sí parecía observarse una tendencia a disminuir su cifra en relación a la presencia de mayor número de factores de riesgo asociados, por lo que podemos hipotetizar que, con una muestra mayor, se podría llegar a alcanzar la significación estadística.

Al comparar las cifras de DMO vertebral y de TBS de nuestra muestra con la de población sana similar, pero sin factores de riesgo asociados, apenas se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación por edades.

En el caso de la DMO vertebral se observaba una tendencia a ser menor en nuestro grupo, tanto en población femenina como masculina, que se manifestaba principalmente

en los grupos etarios con mayor número de sujetos, sin llegar a alcanzar la significación estadística en muchos de ellos, probablemente por el bajo número de sujetos en cada franja de edad y género.

Diferente era el caso de TBS, donde se apreciaba una tendencia a ser menor en nuestro grupo de población femenina frente a los controles, que alcanzaba significación estadística en los grupos de 11 y 12 años de edad, pero que, sin embargo, en población masculina la tendencia era a ser mayor que en los controles, obteniendo también significación estadística en los grupos de 11 y 12 años de edad. En el estudio de Shawwa et al de 2016 (149), donde estudiaron valores de TBS en adolescentes sanos libaneses de entre 10 y 17 años de edad, con y sin suplementación con vitamina D, también describieron diferencias entre su población a estudio y la de referencia, utilizando la publicada por del Río et al (111). En esta misma franja de edad, describieron un menor aumento de TBS, con una meseta más pronunciada alrededor de los 13 años de edad en población masculina que en la femenina, a diferencia de la población de del Río donde la meseta de TBS era más clara en población femenina. Estos hallazgos nos inducen a pensar que TBS presenta una importante variabilidad en estas franjas de edad que se han de interpretar con precaución.

Este mismo análisis se realizó agrupando por los grupos de edad en preescolar, escolar, adolescentes y jóvenes. En el caso de la DMO vertebral pudimos observar un incremento de alrededor de $0,05 \text{ g/m}^2$ en escolares femeninas y masculinos en nuestra muestra, con respecto a los controles. Si bien este incremento es poco llamativo, sí que resultó ser estadísticamente significativo. De forma inversa, se encontró una DMO menor en nuestro grupo de adolescentes, con respecto a controles, que fue estadísticamente significativo tanto en población femenina como masculina, y cuya diferencia fue mayor en la población masculina ($-0,14 \text{ g/m}^2$) frente a la femenina ($-0,01 \text{ g/m}^2$).

Al comparar el TBS por los grupos de edad descritos, se obtuvo que nuestra muestra presenta de forma generalizada un mayor TBS con respecto a controles, que es estadísticamente significativo, a excepción del grupo de adolescentes femeninas que presentan una diferencia de casi -0,070 puntos con respecto a controles. Esta diferencia al alta de nuestro grupo en TBS es difícil de explicar, si bien podría estar relacionado con el concepto transmitido por Harrington et al (150), en donde los niños con fracturas vertebrales secundarias a corticoterapia presentaban una hipermineralización heterogénea del material osteoide del hueso iliaco. Es posible que nuestros hallazgos estén en relación a la toma de corticoides, pero se precisaría de un grupo mayor de sujetos para estudiar dicha idea.

La principal limitación de este estudio es el número de pacientes por grupo, que resulta insuficiente para llegar a conseguir extraer resultados estadísticamente significativos y concluyentes de los subgrupos a estudio. Así mismo, por el diseño del estudio, no nos proporciona datos acerca de eventos futuros.

El presente trabajo se caracteriza por ser el primer estudio realizado en condiciones de práctica clínica habitual en el que se valoran las características óseas, tanto de cantidad (DMO) como de calidad (TBS), en niños con factores de riesgo. De todos los resultados obtenidos destacaríamos el hallazgo de la asociación de varios factores de riesgo en población pediátrica, muchos de ellos modificables. Así mismo, también destacaríamos el hallazgo de una prevalencia de alrededor del 8% de BMOec en la población estudiada, lo que enfatiza la necesidad de presentar una actitud diagnóstica activa en los niños con factores de riesgo asociados a fragilidad ósea. Sólo una vez diagnosticados, se pueden realizar medidas terapéuticas y preventivas para la edad adulta.

7. CONCLUSIONES

- 1.- La prevalencia de baja masa ósea para la edad cronológica y de osteoporosis infantil en niños con factores de riesgo en nuestra muestra fue de entre el 6,4 y el 10,5% para la BMOec, en función de la región de interés y el ajuste de talla.
- 2.- La presencia de fracturas vertebrales fue asintomática en el 80% de los niños que las presentaban y la prevalencia de Opi pasó de ser del 2,91% previa a la realización de morfometría al 4,85% tras la misma.
- 3.- La población pediátrica con al menos 1 factor de riesgo para desarrollar BMOec asocia más de un factor de riesgo, la mayoría modificables, siendo el más frecuente la ingesta insuficiente de calcio en la dieta.
- 4.- TBS fue menor en el grupo de pacientes con BMOec medido por Z score de cuerpo entero.
- 5.- La DMO de adolescentes y jóvenes fue menor en nuestra muestra comparada con la población sana de la misma edad y género, frente a TBS que fue menor en adolescentes y jóvenes femeninas pero mayor en el resto de grupos estudiados.
- 6.- Tanto la población infantil sana, como aquella con factores de riesgo, presentaron un descenso de TBS en edades de adolescencia, que no se corresponde con un descenso de DMO y no se deben interpretar como un hallazgo asociado a patología.

8. LÍNEAS DE FUTURO

El presente trabajo pretende ayudar a responder cuál es la prevalencia de BMOec/OPi en las poblaciones infantiles que, a priori, por los conocimientos teóricos de los que disponemos hasta la fecha, podrían presentar riesgo de padecerla, junto a la evaluación de su microarquitectura ósea y el papel que ésta puede ofrecernos en su valoración.

Sin embargo, no debemos olvidar que las complicaciones de estas enfermedades silentes no se van a desarrollar en la mayoría de las ocasiones hasta la vida adulta. Por ello es importante plantear un trabajo prospectivo que nos ayude a valorar la evolución en el tiempo de las características óseas estudiadas, tanto de cantidad (DMO) como de calidad (TBS), así como evaluar la persistencia los de factores de riesgo y de su asociación, muchos de ellos modificables. En este sentido, sería evaluable si la intervención educativa que se realizó al obtener los resultados modificó los hábitos de las familias implicadas y si, de esta manera, también se modificaron los hallazgos obtenidos mediante los tests específicos (actividad física e ingesta media de calcio diario) y los datos obtenidos por DXA.

De forma paralela sería deseable incrementar el número de sujetos en los grupos diagnósticos que parecen presentar mayor riesgo de BMOec/OPi para estudiar más en profundidad sus causas y relaciones con los hallazgos densitométricos. En este sentido ya hay bibliografía en la que se describen grupos de niños con enfermedades renales o hematológicas, pero en los que no están descritas sus características de calidad ósea de forma amplia, ni tampoco el papel que TBS nos puede proporcionar a la hora de valorar su fragilidad ósea.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Cespedes C WE. Enfoque y manejo de la Osteoporosis en niños y adolescentes. *Universitas Medica*. 2008;49(3):14.
2. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2014;17(2):219-24.
3. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatric radiology*. 2007;37(1):21-31.
4. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2008;11(1):75-91.
5. Favus MJ, Research ASfBaM. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 2013.
6. Reumatología SEd. Manual de Enfermedades Óseas 2010. 512 p.
7. S B. Osteoporosis infantil. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:197-201.
8. Martínez Suarez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. [Recommended intake of calcium and vitamin D: positioning of the Nutrition Committee of the AEP]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2012;77(1):57.e1-8.
9. Makitie O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. *Nature reviews Rheumatology*. 2013;9(8):465-75.
10. Guagnelli MA, Yeste D, Clemente M, Carrascosa A. [Idiopathic juvenile osteoporosis]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2013;79(3):200-2.
11. Palomo T, Vilaca T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2017;24(6):381-8.
12. Navalón-Ramon E, Juan-García Y, Pinzón-Rivadeneira A. Prevalencia y características de la enfermedad celíaca en la fachada mediterránea peninsular. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2016;42(8):514-22.
13. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi GC, Pohanka M, Betti E, Lauret E, et al. The Spectrum of Differences between Childhood and Adulthood Celiac Disease. *Nutrients*. 2015;7(10):8733-51.
14. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *The New England journal of medicine*. 2007;357(17):1731-43.
15. Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, Rios LP, McAssey K, Armstrong D. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2012;26(11):819-29.
16. Kalayci AG, Kansu A, Girgin N, Kucuk O, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics*. 2001;108(5):E89.
17. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, Voskaki I, Voutsas N, Papadopoulou A, et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(5):680-4.
18. Williams KM. Update on Bone Health in Pediatric Chronic Disease. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2016;45(2):433-41.
19. Ballabriga A, Moya M, Bueno M, Cornella J, Dalmau J, Domenech E, et al. [Recommendations for the management of lactose intolerance]. *Anales españoles de pediatria*. 1998;49(5):448-50.
20. Schiffner R, Kostev K, Gothe H. Do patients with lactose intolerance exhibit more frequent comorbidities than patients without lactose intolerance? An analysis of routine data from German medical practices. *Annals of gastroenterology*. 2016;29(2):174-9.

21. Savaiano D. Lactose intolerance: an unnecessary risk for low bone density. Nestle Nutrition workshop series Paediatric programme. 2011;67:161-71.
22. Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, Gilsanz V, Gould JB, et al. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health. NIH consensus and state-of-the-science statements. 2010;27(2):1-27.
23. Laaksonen MM, Impivaara O, Sievanen H, Viikari JS, Lehtimäki TJ, Lamberg-Allardt CJ, et al. Associations of genetic lactase non-persistence and sex with bone loss in young adulthood. Bone. 2009;44(5):1003-9.
24. Matlik L, Savaiano D, McCabe G, VanLoan M, Blue CL, Boushey CJ. Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10- to 13-year-old female adolescents. Pediatrics. 2007;120(3):e669-77.
25. AM PM. Alergia a proteínas de leche de vaca. Protoc diagn ter pediatr. 2013;1:51-61.
26. Mailhot G, Perrone V, Alos N, Dubois J, Delvin E, Paradis L, et al. Cow's Milk Allergy and Bone Mineral Density in Prepubertal Children. Pediatrics. 2016;137(5).
27. Jensen VB, Jorgensen IM, Rasmussen KB, Molgaard C, Prahl P. Bone mineral status in children with cow milk allergy. Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2004;15(6):562-5.
28. Nachshon L, Katz Y. [THE IMPORTANCE OF "MILK BONES" TO "WISDOM BONES" - COW MILK AND BONE HEALTH - LESSONS FROM MILK ALLERGY PATIENTS]. Harefuah. 2016;155(3):163-6, 95-6.
29. Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. European journal of pediatrics. 2018;177(5):649-63.
30. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2018.
31. Infante D, Tormo R. Risk of inadequate bone mineralization in diseases involving long-term suppression of dairy products. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2000;30(3):310-3.
32. Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Martín Pedraz L, Díaz-Cordovés Rego G, Sierra Salinas C, Urda Cardona A. Baja densidad mineral ósea en artritis idiopática juvenil: prevalencia y factores relacionados. Anales de Pediatría. 2017;87(4):218-25.
33. Merino R, de Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of revised International League of Associations for Rheumatology classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children (Edmonton 2001). The Journal of rheumatology. 2005;32(3):559-61.
34. De Inocencio JC, R. Artritis Idiopática Juvenil. Introducción. Criterios de Clasificación, Mejoría, Recaída y Remisión. Epidemiología y Periodicidad de las revisiones oftalmológicas. . Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:1-18.
35. 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 and rheumatism. 2008;58(8):2518-27.
36. 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. The Journal of rheumatology. 2011;38(8):1689-93.
37. Toiviainen-Salo S, Markula-Patjas K, Kerttula L, Soini I, Valta H, Mäkitie O. The thoracic and lumbar spine in severe juvenile idiopathic arthritis: magnetic resonance imaging analysis in 50 children. The Journal of pediatrics. 2012;160(1):140-6.
38. Medina Benítez E FLD, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. In: Pediatría AEd, editor. Protocolos Diagnósticos Terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
39. Wong SC, Catto-Smith AG, Zacharin M. Pathological fractures in paediatric patients with inflammatory bowel disease. European journal of pediatrics. 2014;173(2):141-51.

40. Komaki Y, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Risk of Fractures in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2018.
41. Gupta R, Makharia G, Khadgawat R, Yadav RK. Evaluation of lactose and milk intolerance, and bone mineral density in Indian patients with inflammatory bowel disease. *The National medical journal of India*. 2012;25(6):327-31.
42. Szaforis P, Che H, Barnetche T, Morel J, Gaujoux-Viala C, Combe B, et al. Risk of fracture and low bone mineral density in adults with inflammatory bowel diseases. A systematic literature review with meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2018.
43. Vernia P, Loizos P, Di Giuseppantonio I, Amore B, Chiappini A, Cannizzaro S. Dietary calcium intake in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(4):312-7.
44. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, et al. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(1):42-50.
45. Pichler J, Hanslik A, Huber WD, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2014;103(2):e69-75.
46. Torrente-Segarra V, Salman Monte TC, Rua-Figueroa I, Sanchez-Alonso F, Lopez-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, et al. Juvenile- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparative study in a large cohort from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Registry (RELESSER). *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35(6):1047-55.
47. Lim LSH, Pullenayegum E, Lim L, Gladman D, Feldman B, Silverman E. From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis care & research*. 2017;69(11):1627-35.
48. Kawakami T. A review of pediatric vasculitis with a focus on juvenile polyarteritis nodosa. *American journal of clinical dermatology*. 2012;13(6):389-98.
49. Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. *Journal of clinical immunology*. 2018;38(5):569-78.
50. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2017;31(4):596-609.
51. Cortet B, Lucas S, Legroux-Gerot I, Penel G, Chauveau C, Paccou J. Bone disorders associated with diabetes mellitus and its treatments. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2018.
52. Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer-Mileur LJ. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*. 2004;144(1):56-62.
53. Rayar MS, Nayiager T, Webber CE, Barr RD, Athale UH. Predictors of bony morbidity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(1):77-82.
54. Nakavachara P, Petchkul J, Jeerawongpanich K, Kiattisakthavee P, Manpayak T, Netsakulnee P, et al. Prevalence of low bone mass among adolescents with nontransfusion-dependent hemoglobin E/beta-thalassemia and its relationship with anemia severity. *Pediatric blood & cancer*. 2018;65(1).
55. Gurlek Gokcebay D, Ozbek N, Yazal Erdem A, Culha V, Yarali N, Isik P, et al. Effects of stem cell transplantation on bone mineral density and vitamin D status in children with thalassemia major. *Pediatric transplantation*. 2017;21(3).
56. Kempton CL, Antoniucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015;21(5):568-77.

57. Petryk A, Polgreen LE, Barnum JL, Zhang L, Hodges JS, Baker KS, et al. Bone mineral density in children with fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015;21(5):894-9.
58. Schundeln MM, Goretzki SC, Hauffa PK, Wieland R, Bauer J, Baeder L, et al. Impairment of bone health in pediatric patients with hemolytic anemia. *PloS one*. 2014;9(10):e108400.
59. Hajizadeh N, Mehrkash M, Fahimi D, Qorbani M, Shafa N. Association of bone mineral density with biochemical markers of bone turnover in hemodialysis children. *Journal of renal injury prevention*. 2016;5(4):174-8.
60. Moon RJ, Gilbert RD, Page A, Murphy L, Taylor P, Cooper C, et al. Children with nephrotic syndrome have greater bone area but similar volumetric bone mineral density to healthy controls. *Bone*. 2014;58:108-13.
61. Hahn D, Hodson EM, Craig JC. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(11):Cd008327.
62. Feber J, Gaboury I, Ni A, Alos N, Arora S, Bell L, et al. Skeletal findings in children recently initiating glucocorticoids for the treatment of nephrotic syndrome. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2012;23(2):751-60.
63. Gruppen MP, Davin JC, Oosterveld MJ, Schreuder MF, Dorresteyn EM, Kramer SP, et al. Prevention of steroid-induced low bone mineral density in children with renal diseases: a systematic review. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(8):2099-106.
64. Phan V, Blydt-Hansen T, Feber J, Alos N, Arora S, Atkinson S, et al. Skeletal findings in the first 12 months following initiation of glucocorticoid therapy for pediatric nephrotic syndrome. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014;25(2):627-37.
65. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(6):1296-300.
66. Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, Wu B, Barr RD. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. *International journal of cancer Supplement = Journal international du cancer Supplement*. 1998;11:35-9.
67. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, Roth J, Scuccimarri R, Miettunen P, et al. Incident Vertebral Fractures and Risk Factors in the First Three Years Following Glucocorticoid Initiation Among Pediatric Patients With Rheumatic Disorders. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015;30(9):1667-75.
68. Khan SS, Patil SS. Bone density in pediatric Crohn's disease: A cross-sectional observation from South India. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2017;36(3):184-8.
69. Skoner DP. Inhaled corticosteroids: Effects on growth and bone health. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2016;117(6):595-600.
70. Zieck SE, George J, Blakeley BA, Welsh L, James S, Ranganathan S, et al. Asthma, bones and corticosteroids: Are inhaled corticosteroids associated with fractures in children with asthma? *Journal of paediatrics and child health*. 2017;53(8):771-7.

71. Tang T, Tang X, Xu L, Huang Y, Zeng J, Li Q. Evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(5):758-64.
72. 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 journal of pediatrics*. 2014;81(2):126-32.
73. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(7):1215-21.
74. Bianchi ML, Cimaz R, Galbiati E, Corona F, Cherubini R, Bardare M. Bone mass change during methotrexate treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1999;10(1):20-5.
75. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2012;21(4):389-403.
76. Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, Stephens D, Gilday D, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(6):1966-73.
77. Pirker-Fruhauf UM, Friesenbichler J, Urban EC, Obermayer-Pietsch B, Leithner A. Osteoporosis in children and young adults: a late effect after chemotherapy for bone sarcoma. *Clinical orthopaedics and related research*. 2012;470(10):2874-85.
78. Siegel DA, Claridy M, Mertens A, George E, Vangile K, Simoneaux SF, et al. Risk factors and surveillance for reduced bone mineral density in pediatric cancer survivors. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(9).
79. Chaiban J, Muwakkit S, Arabi A, Jomaa L, Daouk LO, El-Rassi R, et al. Modeling pathways for low bone mass in children with malignancies. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2009;12(4):441-9.
80. Beerhorst K, Tan IY, De Krom M, Verschuure P, Aldenkamp AP. Antiepileptic drugs and high prevalence of low bone mineral density in a group of inpatients with chronic epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*. 2013;128(4):273-80.
81. Borusiak P, Langer T, Heruth M, Karenfort M, Bettendorf U, Jenke AC. Antiepileptic drugs and bone metabolism in children: data from 128 patients. *Journal of child neurology*. 2013;28(2):176-83.
82. Avila ML, Pullenayegum E, Williams S, Shammass A, Stimec J, Sochett E, et al. Timing of low bone mineral density and predictors of bone mineral density trajectory in children on long-term warfarin: a longitudinal study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016;27(4):1547-57.
83. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in users of oral anticoagulants: a nationwide case-control study. *International journal of cardiology*. 2007;118(3):338-44.
84. Avgeri M, Papadopoulou A, Platokouki H, Douros K, Rammos S, Nicolaidou P, et al. Assessment of bone mineral density and markers of bone turnover in children under long-term oral anticoagulant therapy. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2008;30(8):592-7.
85. Pagnini I, Simonini G, Cavalli L, la Marca G, Iuliano A, Brandi ML, et al. Bone status of children born from mothers with autoimmune diseases treated during pregnancy with prednisone and/or low molecular weight heparin. *Pediatric rheumatology online journal*. 2014;12:47.
86. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *The New England journal of medicine*. 2003;348(10):908-17.

87. Bachrach LK, Sills IN. Clinical report-bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(1):189-94.
88. Thomas SR, Kalkwarf HJ, Buckley DD, Heubi JE. Effective dose of dual-energy X-ray absorptiometry scans in children as a function of age. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2005;8(4):415-22.
89. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2013;16(4):455-66.
90. Aenor J Sawyer LKB, Ellen B Fung. *Bone Densitometry in Growing Patients: Guidelines for clinical practice*: Humana Press; 2007.
91. van der Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Archives of disease in childhood*. 2002;87(4):341-7; discussion -7.
92. Leonard MB, Feldman HI, Zemel BS, Berlin JA, Barden EM, Stallings VA. Evaluation of low density spine software for the assessment of bone mineral density in children. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1998;13(11):1687-90.
93. Zemel BS, Kalkwarf HJ, Gilsanz V, Lappe JM, Oberfield S, Shepherd JA, et al. Revised reference curves for bone mineral content and areal bone mineral density according to age and sex for black and non-black children: results of the bone mineral density in childhood study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(10):3160-9.
94. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(3):1265-73.
95. Crabtree NJ, Hogler W, Cooper MS, Shaw NJ. Diagnostic evaluation of bone densitometric size adjustment techniques in children with and without low trauma fractures. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24(7):2015-24.
96. Sbrocchi AM, Rauch F, Matzinger M, Feber J, Ward LM. Vertebral fractures despite normal spine bone mineral density in a boy with nephrotic syndrome. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2011;26(1):139-42.
97. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2011;14(3):302-12.
98. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014;29(3):518-30.
99. Rabier B, Heraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone*. 2010;46(1):176-81.
100. Cano A dPJ, del Río L, Di Gregorio S, García-Vadillo J, Gómez C, González-Macías J, Guañabens N, Hawkins F, Malouf J, Kanterewicz E, Martinez E, Monegal A, Montoya MJ, Muñoz M, Nogues X, Nolla JM, Olmos JM, Pérez-Cano R, Pérez-Castrillón JL, Peris P, Rodríguez M, Roig D, Sosa M, Valassi E. Age-related normative values of Trabecular Bone Score (TBS) for

Spanish population. SEIOMM-TBS project. ASBMR Annual Meeting; Colorado, USA: Journal of Bone Mineral Research; 2017.

101. Stagi S, Cavalli L, Iurato C, Seminara S, Brandi ML, de Martino M. Bone health in children and adolescents: the available imaging techniques. Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases. 2013;10(3):166-71.
102. Makitie O, Doria AS, Henriques F, Cole WG, Compeyrot S, Silverman E, et al. Radiographic vertebral morphology: a diagnostic tool in pediatric osteoporosis. The Journal of pediatrics. 2005;146(3):395-401.
103. Mayranpaa MK, Helenius I, Valta H, Mayranpaa MI, Toivainen-Salo S, Makitie O. Bone densitometry in the diagnosis of vertebral fractures in children: accuracy of vertebral fracture assessment. Bone. 2007;41(3):353-9.
104. Orozco P, Vilert Garrofa E, Zwart Salmeron M. Evaluación de la ingesta de calcio en la población adulta de España. Estudio INDICAD. REEMO. 2004;13(6):117-21.
105. Kowalski KC, Crocker PR, Donen RM. The physical activity questionnaire for older children (PAQ-C) and adolescents (PAQ-A) manual. 2004.
106. Martínez-Gómez D, Martínez-de-Haro V, Pozo T, Welk GJ, Villagra A, Calle ME, et al. Fiabilidad y validez del cuestionario de actividad física PAQ-A en adolescentes españoles. Revista española de salud pública. 2009;83:427-39.
107. Zeytinoglu M, Jain RK, Vokes TJ. Vertebral fracture assessment: Enhancing the diagnosis, prevention, and treatment of osteoporosis. Bone. 2017;104:54-65.
108. Alqahtani FF, Offiah AC. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures in children. Pediatric radiology. 2018.
109. Shepherd JA, Fan B, Lu Y, Wu XP, Wacker WK, Ergun DL, et al. A multinational study to develop universal standardization of whole-body bone density and composition using GE Healthcare Lunar and Hologic DXA systems. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2012;27(10):2208-16.
110. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2016;101(2):394-415.
111. Del Rio DS, Winthenrieth R. BONE MICROARCHITECTURE (TBS) AND BONE MASS DEVELOPMENT DURING CHILDHOOD AND ADOLESCENCE IN A SPANISH POPULATION GROUP. . WCO-IOF-ESCEO; Seville2014.
112. Larson NI, Neumark-Sztainer D, Harnack L, Wall M, Story M, Eisenberg ME. Calcium and dairy intake: Longitudinal trends during the transition to young adulthood and correlates of calcium intake. Journal of nutrition education and behavior. 2009;41(4):254-60.
113. Hansree P, Staples AC, Cryns VL, Hansen KE. Hypocalciuria as a Predictor of Reduced Intestinal Calcium Absorption. Journal of the Endocrine Society. 2017;1(9):1179-87.
114. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, Cardinale F, Cetin I, Chiappini E, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. Italian journal of pediatrics. 2018;44(1):51.
115. Kumar J, McDermott K, Abraham AG, Friedman LA, Johnson VL, Kaskel FJ, et al. Prevalence and correlates of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) cohort. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2016;31(1):121-9.
116. Gonzalez-Gross M, Valtuena J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. The British journal of nutrition. 2012;107(5):755-64.
117. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2014;144 Pt A:138-45.
118. Marker AM, Steele RG, Noser AE. Physical activity and health-related quality of life in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Health psychology : official

journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association. 2018;37(10):893-903.

119. Aguilar Jurado MA, Gil Madrona P, Ortega Dato JF, Rodriguez Blanco OF. [Improvement of students' physical condition and health after a physical activity breaks program]. *Rev Esp Salud Publica*. 2018;92.

120. Bohr AH, 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. *Pediatric rheumatology online journal*. 2015;13:57.

121. Bianco A, Patti A, Thomas E, Palma R, Maggio MC, Paoli A, et al. Evaluation of fitness levels of children with a diagnosis of acute leukemia and lymphoma after completion of chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer medicine*. 2014;3(2):385-9.

122. Clark SL, Denburg MR, Furth SL. Physical activity and screen time in adolescents in the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2016;31(5):801-8.

123. Houghton KM, Tucker LB, Potts JE, McKenzie DC. Fitness, fatigue, disease activity, and quality of life in pediatric lupus. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(4):537-45.

124. Dal Osto LC, Konji VN, Halton J, Matzinger MA, Bassal M, Rauch F, et al. The Spectrum of Recovery From Fracture-Induced Vertebral Deformity in Pediatric Leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2016;63(6):1107-10.

125. Angelliaume A, Simon AL, Boissiere L, Bouty A, Sales de Gauzy J, Vital JM, et al. Conservative treatment of pediatric thoracic and lumbar spinal fractures: outcomes in the sagittal plane. *Journal of pediatric orthopedics Part B*. 2017;26(1):73-9.

126. Lentle B, Ma J, Jaremko JL, Siminoski K, Matzinger MA, Shenouda N, et al. The Radiology of Vertebral Fractures in Childhood Osteoporosis Related to Glucocorticoid Administration. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2016;19(1):81-8.

127. Shiff NJ, Brant R, Guzman J, Cabral DA, Huber AM, Miettunen P, et al. Glucocorticoid-related changes in body mass index among children and adolescents with rheumatic diseases. *Arthritis care & research*. 2013;65(1):113-21.

128. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(11):3224-9.

129. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2002;13(10):777-87.

130. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, Burmester GR, Cutolo M, Jacobs J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(8):718-22.

131. Wang G, Li XP, Li XM, Wang GS, Tao JH, Ma Y. [The effect of long-term low dose prednisone on bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus]. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2017;56(3):179-83.

132. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(6):952-7.

133. Barrack MT, Fredericson M, Tenforde AS, Nattiv A. Evidence of a cumulative effect for risk factors predicting low bone mass among male adolescent athletes. *British journal of sports medicine*. 2017;51(3):200-5.

134. Barrack MT, Gibbs JC, De Souza MJ, Williams NI, Nichols JF, Rauh MJ, et al. Higher incidence of bone stress injuries with increasing female athlete triad-related risk factors: a prospective multisite study of exercising girls and women. *The American journal of sports medicine*. 2014;42(4):949-58.
135. Culha V, Akpinar Tekgunduz S, Yarali HN, Tunc B, Ozbek NY. Impact of Prophylaxis on Bone Mineral Metabolism in Children With Hemophilia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2019;41(2):121-3.
136. Lemay V, Caru M, Samoilenko M, Drouin S, Alos N, Lefebvre G, et al. Prevention of Long-term Adverse Health Outcomes With Cardiorespiratory Fitness and Physical Activity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Survivors. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2019.
137. Courteix D, Lespessailles E, Peres SL, Obert P, Germain P, Benhamou CL. Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between impact-loading and non-impact-loading sports. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1998;8(2):152-8.
138. Houghton KM, Macdonald HM, McKay HA, Guzman J, Duffy C, Tucker L. Feasibility and safety of a 6-month exercise program to increase bone and muscle strength in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric rheumatology online journal*. 2018;16(1):67.
139. Ferrari D, Lombardi G, Banfi G. Concerning the vitamin D reference range: pre-analytical and analytical variability of vitamin D measurement. *Biochimica medica*. 2017;27(3):030501.
140. Doyon A, Schmiedchen B, Sander A, Bayazit A, Duzova A, Canpolat N, et al. Genetic, Environmental, and Disease-Associated Correlates of Vitamin D Status in Children with CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2016;11(7):1145-53.
141. Rajan S, Weishaar T, Keller B. Weight and skin colour as predictors of vitamin D status: results of an epidemiological investigation using nationally representative data. *Public health nutrition*. 2017;20(10):1857-64.
142. Moon RJ, Harvey NC, Cooper C, D'Angelo S, Curtis EM, Crozier SR, et al. Response to Antenatal Cholecalciferol Supplementation Is Associated With Common Vitamin D-Related Genetic Variants. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(8):2941-9.
143. Wetzsteon RJ, Petit MA, Macdonald HM, Hughes JM, Beck TJ, McKay HA. Bone structure and volumetric BMD in overweight children: a longitudinal study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2008;23(12):1946-53.
144. Silva CC, Goldberg TB, Teixeira AS, Dalmas JC. Bone mineralization in Brazilian adolescents: the years of maximum bone mass incorporation. *Archivos latinoamericanos de nutricion*. 2007;57(2):118-24.
145. del Rio L, Carrascosa A, Pons F, Gusinye M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: changes related to age, sex, and puberty. *Pediatric research*. 1994;35(3):362-6.
146. Vogel KA, Martin BR, McCabe LD, Peacock M, Warden SJ, McCabe GP, et al. The effect of dairy intake on bone mass and body composition in early pubertal girls and boys: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2017;105(5):1214-29.
147. Nakavachara P, Pooliam J, Weerakulwattana L, Kiattisakthavee P, Chaichanwattanakul K, Manorompatarasarn R, et al. A normal reference of bone mineral density (BMD) measured by dual energy X-ray absorptiometry in healthy thai children and adolescents aged 5-18 years: a new reference for Southeast Asian Populations. *PloS one*. 2014;9(5):e97218.
148. Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;351:h4183.
149. Shawwa K, Arabi A, Nabulsi M, Maalouf J, Salamoun M, Choucair M, et al. Predictors of trabecular bone score in school children. *Osteoporosis international : a journal established as*

result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2016;27(2):703-10.

150. Harrington J, Holmyard D, Silverman E, Sochett E, Grynpas M. Bone histomorphometric changes in children with rheumatic disorders on chronic glucocorticoids. *Pediatric rheumatology online journal*. 2016;14(1):58.