

Osteoporosis en la edad pediátrica

I. González Casado y R. Gracia Bouthelie.

Servicio Endocrinología Infantil, Hospital "La Paz", Madrid.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por disminución de la masa ósea, con deterioro de la microarquitectura del hueso y aumento de su fragilidad, e incremento del riesgo de fracturas. Es una situación en la que existe pérdida de la masa ósea de manera global, es decir, tanto de las células como de ambos componentes de la matriz extracelular, orgánico y mineral.

Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, los valores de la densidad mineral ósea (DMO) inferiores a -1 desviación típica de los valores de la media correspondiente a la edad, sexo y desarrollo puberal, corresponden a una situación de osteopenia, mientras que si estos valores están entre -1 y $-2,5$ DE, corresponden a osteoporosis.

Es una enfermedad con una alta incidencia en las sociedades desarrolladas, y lleva asociada una importante morbi-mortalidad, con un importante gasto económico. Se estima que la padecen una de cada dos mujeres, y uno de cada ocho hombres. Además como el tratamiento de la osteoporosis sigue siendo poco eficaz, es muy importante su prevención, sobre todo en la infancia y adolescencia.

Actualmente se considera que la osteoporosis es una enfermedad que se debe prevenir durante la infancia y adolescencia, intentando que todos los niños y adolescentes lleguen a la tercera década de la vida con una masa ósea lo más óptima posible. Esto es así porque el proceso de mineralización y adquisición de masa ósea no finaliza al terminar el crecimiento en longitud, sino que se prolonga unos años más, aproximadamente hasta la 3ª década de la vida (hacia los 25 años). De manera que si no se alcanza un pico de masa ósea adecuado durante esta época, existe mayor riesgo de osteoporosis en la edad adulta.

La principal medida terapéutica de la osteoporosis es su prevención, por lo que es muy importante conocer y detectar lo antes posible las poblaciones pediátricas

que tienen mayor riesgo para desarrollar osteoporosis, con el fin de poner en marcha medidas preventivas sobre dichas poblaciones.

Para el diagnóstico de la osteoporosis ha sido de gran importancia el desarrollo de técnicas de imagen no invasivas, que permiten cuantificar la masa ósea. En pediatría el método actualmente más utilizado es la densitometría radiológica de doble energía (DEXA), que permite valorar el contenido mineral óseo de ambos componentes del tejido óseo, trabecular y cortical, diagnosticando precozmente la osteoporosis, de una manera barata y no cruenta. Se realiza en columna vertebral lumbar (L2-L4), existiendo patrones de referencia de la población normal, para edad, sexo y desarrollo puberal. En España hay patrones de normalidad realizados en población infantil sana, destacando los estudios del Dr. Carrascosa y colaboradores.

FACTORES QUE REGULAN LA MASA ÓSEA

Hay que conocer los factores que regulan la masa ósea, ya que durante la infancia y adolescencia, la interrelación de todos estos factores permite la adquisición y el mantenimiento de un adecuado pico de masa ósea. Si estos factores se alteran, se obtienen las poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteopenia-osteoporosis. Estos factores son:

Factores genéticos. Pueden explicar hasta un 60-80% de la variabilidad de la masa ósea en la población normal. Parece ser que existe una regulación poligénica de la masa ósea, en la que pueden estar implicados múltiples genes, tanto en la obtención de masa ósea, como en el control del metabolismo óseo. Así mismo existen numerosas enfermedades genéticas y síndromes genéticos asociados a osteoporosis.

Factores nutricionales. La nutrición tiene un papel fundamental en la regulación del proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea:

aporta nutrientes energéticos y plásticos que son necesarios para la multiplicación celular, y la síntesis de matriz extracelular;

aporta vitaminas necesarias para el proceso de mineralización, sobre todo vitamina D, K, y C;

aporta sales minerales que se depositan en la matriz extracelular: calcio, fósforo y magnesio;

regula la síntesis de hormonas y factores de crecimiento relacionados con la masa ósea, sobre todo, la hormona de crecimiento (GH), IGF1 y esteroides sexuales;

se necesita una ingesta proteica adecuada para la síntesis de la matriz ósea (dado que el mayor componente no mineral del hueso está formado por proteínas), y además las proteínas de la dieta permiten la absorción de calcio.

Hormonas y factores de crecimiento. Tienen un papel fundamental en el proceso de adquisición de masa ósea, crecimiento y mineralización del hueso. Las hormonas fundamentalmente implicadas son: la GH y los factores de crecimiento (IGFs), vitamina D, PTH, calcitonina, andrógenos y estrógenos, hormonas tiroideas, y glucocorticoides.

Actividad física y estilo de vida. La actividad física es un determinante mayor de la masa ósea. No se conoce el mecanismo exacto, pero parece ser que la fuerza que el músculo ejerce sobre la matriz ósea, estimula la actividad osteoclástica y osteoblástica, permitiendo la resorción y neoformación de matriz. De manera que el aumento de la actividad física, sobre todo deportes que actúan contra la gravedad (como correr, saltar), mejora el incremento de masa ósea, y la ausencia de actividad física va unida a una disminución de masa ósea. También el consumo excesivo de alcohol y tabaco, originan una mayor incidencia de osteoporosis, inhibiendo la proliferación y actividad de los osteoblastos.

Población pediátrica con riesgo de osteopenia - osteoporosis

Todas aquellas situaciones clínicas que originen alteraciones en los mecanismos reguladores anteriormente expuestos, junto con las alteraciones que presentan anomalías estructurales en la síntesis del colágeno de la matriz, pueden dar lugar a situaciones de osteopenia y/o osteoporosis en la edad pediátrica. Estos son:

Trastornos genéticos

Primarios (defectos del colágeno): osteogénesis imperfecta, Osteolisis, Sdme.Ehlers-Danlos, Sdme. Marfan.
Secundarios:

Síndromes genéticos y alteraciones cromosómicas: Sdme. Turner, Sdme. Klinefelter, Sdme. Down.

Errores congénitos del metabolismo: homocistinuria, hipofosfatasa, hemocromatosis, enfermedad Wilson, Sdme.Menkes...

Trastornos nutricionales y enfermedades crónicas

Los déficits nutricionales y las enfermedades crónicas que afectan el estado nutricional, pueden

condicionar un retraso del crecimiento y una menor mineralización ósea. Hay que realizar un diagnóstico precoz y manejo adecuado de estas patologías, para evitar y tratar la osteopenia/osteoporosis.

a) Malabsorción intestinal: enfermedad celiaca, fibrosis quística del páncreas, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, déficit de lactasa intestinal, síndrome de intestino corto, etc.

Los mecanismos patogénicos implicados son múltiples: disminución en la absorción de calcio y vitamina D, deprivación crónica de nutrientes, alteración en la síntesis de IGF-I y esteroides sexuales, junto con tratamiento con glucocorticoides y otros mecanismos.

b) Necesidades aumentadas de calcio:

Prematuridad: es una situación de riesgo para el desarrollo de osteoporosis y raquitismo. Las recomendaciones actuales (según la ESPGAN) de aporte de calcio en prematuros son de 200 mg/kg/día, y de vitamina D entre 800-1000 UI/kg/día, siendo fundamental un buen manejo del metabolismo calcio-fósforo en estos pacientes.

Embarazo y lactancia en jóvenes adolescentes: se recomienda administrar en estas pacientes vitamina D3 (400 UI/día en 1º y 2º trimestre de gestación y en la lactancia, y unas 1000 UI/día en 3º trimestre de gestación), así como dieta rica en calcio, para evitar osteopenia en este grupo de pacientes.

c) Malnutrición crónica por ingesta disminuida de nutrientes:

Malnutrición proteico-calórica, secundaria a carencia de nutrientes: sigue siendo la causa más importante de malnutrición en infancia y adolescencia en los países en vías de desarrollo,

Anorexia nerviosa: es necesario un adecuado manejo psicológico y nutricional de estas pacientes para la recuperación del peso y de la función gonadal, y sólo entonces se podrá corregir la osteopenia/osteoporosis.

Diets especiales, necesarias en determinadas enfermedades metabólicas.

d) Carencia de vitamina D y trastornos en su mecanismo de acción:

Deprivación nutricional y/o falta de exposición solar.

Malabsorción intestinal, hepatopatías crónicas, fármacos anticonvulsivantes, déficit 1- α -hidroxilasa, insuficiencia renal crónica.

Resistencia periférica a la vitamina D, polimorfismos del receptor de la vitamina D.

Trastornos hormonales

Déficit de GH, hipogonadismo, Diabetes Mellitus, hipo/hipertiroidismo, hipo/hiperparatiroidismo, hiper-cortisolismo, trastornos en la vitamina D, anorexia nerviosa...

Otras etiologías

Estilos de vida determinados: dietas de adelgazamiento, deportistas de élite, sedentarismo, inmovilizaciones prolongadas, consumo excesivo de alcohol y tabaco.

Causas iatrogénicas: glucocorticoides sistémicos e inhalados, anticomiciales, quimioterapia, radioterapia, otros.

Osteopenia/osteoporosis transitoria: osteopenia del adolescente, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.

Idiopáticas: Osteoporosis idiopática juvenil.

PROFILAXIS DE LA OSTEOPOROSIS

Tal como hemos comentado, es necesario el diagnóstico precoz de todas las poblaciones pediátricas de riesgo descritas, con el manejo adecuado de cada patología, para evitar el desarrollo de osteoporosis.

Sobre la población normal, las medidas preventivas más importantes para conseguir una buena masa ósea en la infancia-adolescencia, han de ir encaminadas a cambiar los estilos de vida y los hábitos nutricionales.

Ingesta de calcio

El 99% del calcio del organismo está depositado en el hueso, por lo que es necesario un balance positivo de calcio durante los años de mineralización, incluida la adolescencia y hasta la 3ª década de la vida. El aporte diario de calcio recomendado para la población normal es: en el lactante (0-12 meses): 600 mg/día; de 1 a 10 años: 800-1200 mg/día; a partir de los 10 años, incluida la adolescencia y hasta los 24 años: 1200-1500 mg/día, y en los grandes deportistas hasta 2000 mg/día.

Este aporte de calcio se consigue con una alimentación adecuada, siendo aconsejable que al menos el 60% del calcio aportado sea en forma de leche y derivados, incluyendo la ingesta de queso, que tiene mejor biodisponibilidad. Los suplementos de calcio sólo son recomendables para las poblaciones pediátricas de riesgo, siendo situaciones de especial interés, como hemos comentado, la prematuridad, el embarazo en adolescentes, etc.

Es importante informar conocer la interacción que algunos componentes de la dieta tienen sobre la absorción intestinal de calcio, como la fibra, filatos, oxalatos y bebidas carbonatadas, de manera que si los niños toman muchas de estas sustancias, deben tomar más alimentos ricos en calcio. También las dietas vegetarianas, pobres en proteínas, pueden ser bajas en calcio, porque las proteínas de la dieta favorecen la absorción de calcio. Así mismo la cafeína y el tabaco producen disminución de la absorción de calcio.

Ingesta de vitamina D

La vitamina D regula la absorción intestinal de calcio y fósforo, contribuyendo a la adquisición y manteni-

miento de la masa ósea. En la población normal las necesidades diarias de vitamina D se cubren con una breve exposición al sol, unos 5-10 minutos, los meses de verano. Si esto no fuera posible, está indicado dar suplementos de vitamina D3 a razón de 400 UI/día.

Si se aconseja administrar 400 UI de vitamina D a todos los lactantes durante el primer año de vida, sobre todo en los 6 primeros meses. Esto es así porque es una población de riesgo para desarrollar osteopenia y raquitismo, ya que el único alimento en esta época es la leche, que es rica en calcio pero pobre en vitamina D, en un periodo de la vida en el que existe gran velocidad de crecimiento con demandas aumentadas. También se deben dar suplementos de vitamina D en poblaciones de riesgo: prematuridad (800-1000 UI/día), embarazo de adolescentes (400-1000 UI/día) y poblaciones de riesgo anteriormente descritas.

Ejercicio físico

Se debe estimular la realización de actividad física moderada y regular, limitando o abandonando los hábitos sedentarios. Son recomendables los ejercicios que actúan contra la gravedad (correr, saltar...) porque estimulan más la modulación ósea.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA OSTEOPOROSIS

En general el tratamiento para la osteoporosis no es satisfactorio. De ahí la importancia de la prevención, actuando antes de que la destrucción de la estructura ósea sea irreversible. En los últimos años los bifosfonatos han supuesto la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la osteoporosis en adultos, y en algunos estudios también en niños. Sin embargo se aconseja el uso cauteloso de bifosfonatos en la infancia, con un seguimiento estrecho de los pacientes, para vigilar posibles efectos adversos, tanto a corto como a largo plazo.

Bifosfonatos

El uso de los bifosfonatos en los últimos años, ha supuesto una oportunidad de tratamiento de enfermedades óseas en la infancia, que antes no tenían tratamiento eficaz.

Estructura y mecanismos de acción

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico (inhibidor natural de la formación y agregación de los cristales de fosfato cálcico), que tienen en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P). Esta estructura les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidez a la superficie de los cristales de hidroxiapatita, con una rápida y eficiente unión del fármaco a la

Estructura química	Ejemplos	Potencias antirresortiva relativa
Primera generación cadena corta alquil/aldehído	Etodronato Clodronato	1 10
Segunda generación Grupo aminoterminal	Tiludronato* Pamidronato Alendronato	10 100 100-1.000
Tercera generación Cadena lateral cíclica	Risedronato Ibandronato Zoledronato	100-10.000 1.000-10.000 > 10.000

*Aunque el tiludronato tiene una cadena lateral cíclica y no aminoterminal, suele clasificarse como un compuesto de segunda generación por el momento de su desarrollo y su potencia relativa.

Fig. 1.

superficie mineral ósea. Su acción primordial consiste en inhibir la resorción ósea, mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos.

Se clasifican en función de la cadena lateral unida al átomo de carbono, que les confiere la variación de la actividad biológica y la distinta potencia antirresortiva (figura 1).

En condiciones normales el remodelado óseo del esqueleto incluye un proceso de resorción ósea (realizado por los osteoclastos), seguido de un proceso de formación ósea (realizado por los osteoblastos), en lo que se denomina "unidad multicelular básica". Los bifosfonatos a través de su acción sobre los osteoclastos, producen disminución de la resorción ósea, con lo que predomina el proceso de formación ósea, consiguiendo un balance positivo de calcio y una mayor ganancia de masa ósea.

Este mecanismo de acción tiene lugar a tres niveles:

a nivel molecular: los bifosfonatos se incorporan a la célula como análogos no hidrosolubles del ATP, e inhiben las enzimas intracelulares ATP-dependientes. Los bifosfonatos nitrogenados, que son los más potentes (Alendronato, Risedronato), inhiben la vía del mevalonato, necesaria para la síntesis celular de los osteoclastos.

a nivel celular y, como consecuencia de lo anterior, producen: inhibición de la actividad osteoclástica, inhibición del reclutamiento de osteoclastos, inhibición de la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea, acortamiento de la vida media del osteoclasto, con una apoptosis precoz.

indirectamente: actúan sobre otras células que regulan la función del osteoclasto, fundamentalmente sobre el osteoblasto, que aumenta su síntesis y su diferenciación y la producción del factor inhibidor de los osteoclastos.

Farmacocinética

Los bifosfonatos son compuestos no biodegradables, de manera que son absorbidos, almacenados y excretados inalterados del organismo. Se fijan a la matriz ósea, donde permanecen un tiempo prolongado. La biodisponibilidad de las presentaciones orales es muy pobre, con menos del 5 % de absorción. Además disminuye su absorción oral con la comida, la ingesta de

leche, zumo de naranja, café y calcio. La vida media del bifosfonato en suero es corta, de unas pocas horas, pero la vida media en el hueso puede ser de varios años, dependiendo del porcentaje de remodelado óseo.

De la fracción absorbida sólo se fija en el hueso entre un 20-80% y el resto se elimina intacto por la orina. Los bifosfonatos se unen sobre todo a los huesos con más alto porcentaje de remodelado óseo y más en hueso trabecular que cortical.

Uso de bifosfonatos en estudios pediátricos

La mayor experiencia del uso de bifosfonatos en la edad pediátrica se tiene con el Pamidronato intravenoso a largo plazo, sobre todo en pacientes con osteogénesis imperfecta. Existe limitada experiencia con bifosfonatos orales diarios (Alendronato), fundamentalmente porque es mal tolerado y de difícil cumplimiento terapéutico. Recientemente se han publicado estudios de tratamiento en niños con Alendronato semanal oral y Zoledronato intravenoso (que se puede administrar rápidamente en 15 minutos).

Los estudios pediátricos que se han publicado de uso de bifosfonatos en la edad pediátrica incluyen cuatro grupos de enfermedades, asociadas a: osteoporosis generalizada o localizada, enfermedades metabólicas óseas, calcificaciones heterotópicas en tejidos blandos, e hipercalcemia resistente. En este sentido se han realizado estudios en: osteoporosis idiopática juvenil, osteoporosis inducida por corticoides, osteoporosis asociada a parálisis cerebral, asociada a beta-talasemia, a fibrosis quística, a alteraciones hematológicas, síndrome de McCune-Albright, hiperfosfatasa familiar idiopática, enfermedad de Gaucher, calcificaciones heterotópicas, hipercalcemia de procesos malignos, otras condiciones asociadas a hipercalcemia, y, sobre todo, osteogénesis imperfecta.

Osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI) o "enfermedad de los huesos frágiles" o "huesos de cristal", es la causa más frecuente de osteoporosis hereditaria. Es un grupo heterogé-

neo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, por mutaciones en los genes que codifican dicho colágeno. El colágeno tipo I es una proteína de soporte presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso (donde el colágeno tipo I es el principal componente de la matriz orgánica), piel y tendones, pero también en ligamentos, fascias, córnea, escleras, dentina y vasos sanguíneos.

Las consecuencias de la alteración de este colágeno tipo I a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea, con alteración de la estructura ósea y mala mineralización (osteopenia), de forma que la resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo. Esto supone la presencia de: fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja.

Las múltiples mutaciones descritas a nivel del colágeno tipo I, explican la gran heterogeneidad clínica de esta patología, existiendo desde formas graves y letales en periodo perinatal, a formas leves de diagnóstico dudoso en el adulto.

Otras consecuencias de la mutación del colágeno tipo I en otras localizaciones extraesqueléticas, incluyen la hiperlaxitud de ligamentos y tendones, fragilidad vascular, disminución de la fuerza muscular, presencia de escleras azules y alteración de la dentinogénesis.

El progreso en el conocimiento de la etiopatogenia de las distintas formas de OI y los avances en las nuevas opciones terapéuticas, hacen que esta enfermedad haya pasado en unos años de ser una patología dolorosa e incurable a una realidad llena de esperanza para quienes la padecen.

Clínica y clasificación

En función de la severidad clínica y de las alteraciones radiológicas, Silence en 1979 realizó una clasificación de las OI que aún permanece en vigor. Aunque esta clasificación permite englobar los casos de OI en leves (tipo I), moderadas (tipos IV y V), graves y progresivas (tipo III) y letales (tipo II), la gran variabilidad clínica es lo más característico de este síndrome, incluso dentro de un mismo tipo de OI.

Tratamiento de la OI

En la actualidad no existe un tratamiento médico eficaz, curativo de la OI, porque no se puede actuar directamente sobre el defecto genético. El tratamiento sigue siendo sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinar. En este sentido los Bifosfonatos, fundamentalmente el Pamidronato intravenoso, han supuesto la principal novedad terapéutica del tratamiento sintomático de las OI.

Diversos autores, entre los que destacan Glorieux, Plotkin y otros, han demostrado la utilidad terapéutica del pamidronato en niños con OI severas, con gran mejoría clínica (disminución del dolor crónico, del número

de fracturas, aumento de la movilidad y mejora de la calidad de vida), aumento de la densidad mineral ósea, y disminución de los parámetros de resorción ósea.

A continuación presentamos un estudio realizado en nuestro Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital "La Paz", Madrid, de tratamiento combinado con GH y Pamidronato en OI severas. Este tratamiento combinado favorecería la ganancia de masa ósea por mecanismos distintos y complementarios, ya que la GH favorecería la formación ósea, entre otros mecanismos, y el pamidronato inhibiría la resorción ósea.

a) Pacientes:

Desde el año 1992 hasta el año 2005, se recogen 11 pacientes, 9 niñas y 2 niños, con OI severas (7 casos tipo III y 4 casos tipo IV) definidas por: fracturas frecuentes, dolor óseo crónico importante y pérdida de movilidad con mala calidad de vida. La edad actual media de los pacientes es de 14,94 (SD 6,13), oscilando entre 4,13 años y 20,5 años de edad.

b) Tratamientos realizados:

Se ha realizado tratamiento con GH biosintética durante un tiempo medio, previo al inicio del tratamiento con Pamidronato, de 4,4 años (+/- 2,5 años). La edad de los pacientes al inicio del tratamiento con GH fue de 6,19 +/- 4,14 años (edad mínima de 1 mes y máxima de 10 años y 8 meses).

La dosis GH utilizada ha sido de 0,5 UI/kg/semana, en 6 ó 7 dosis a la semana. Se ha procedido a la suspensión del tratamiento con GH en 8 pacientes, realizándose a una edad media de 15,23 +/- 3,5 años. Tres pacientes aún continúan con el tratamiento combinado con ambos fármacos. La duración total del tratamiento con GH ha sido de 7,6 años (SD 2,08), oscilando entre un mínimo de 4,6 años y un máximo de 11,31 años.

El tratamiento combinado de GH más Pamidronato se ha realizado durante un periodo total de 2,54 +/- 1,5 años, que es la serie más larga recogida en la literatura con tratamiento combinado de ambos fármacos en pacientes con OI.

El tratamiento con Pamidronato se ha iniciado a una edad media de 10,57 +/- 5,6 años. El tiempo de tratamiento ha sido de 4,35 +/- 0,3 años. El número de ciclos recibidos de Pamidronato ha sido de una media de 11,8 +/- 2,34, con un mínimo de 10 ciclos y un máximo de 15.

c) Resultados obtenidos:

Clínica. Se ha observado una gran mejoría clínica, inicialmente con el tratamiento con GH, que además aumenta al asociar Pamidronato. Existe disminución o ausencia del número de fracturas; estabilización de las deformidades de huesos largos e incluso disminución; disminución o ausencia de dolores óseos; mejora im-

portante de la calidad de vida, con mejoría del estado general, fuerza muscular y mayor movilidad y grado de autonomía.

Parámetros antropométricos (talla)

En general hay un gran retraso del crecimiento (más pronunciado en las OI tipo III que en las IV) con una media de talla antes de comenzar el tratamiento con GH de $-3,9$ (SD de $2,37$). Con el tratamiento sólo con GH no se consigue mejorar el crecimiento en general, incluso con disminución del percentil de talla, como ocurriría en su evolución natural.

Con el tratamiento combinado de GH más Pamidronato, y llegados a talla final en 8 casos, se observa mejoría en 5 casos: 3 de OI tipos IV, y 2 casos tipos III en los que el tratamiento combinado ha sido iniciado precozmente. Se mantiene la talla más o menos estable en 4 casos y disminuye el percentil de talla en 2 casos, que son dos formas severas tipo III, con gran afectación de columna vertebral.

Densidad mineral ósea

Se valora la BMD L2-L4, todos los pacientes con el mismo modelo (Hologic QDR 1000), transformando los resultados en Z-Score para edad y sexo, comparándolos con valores de referencia normales de la población española (Dr.Carrascosa y cols.).

Los resultados en cuanto a la BMD (en Z-Score) son los siguientes: antes del tratamiento con GH en todos los casos está muy por debajo de los valores normales con una media de $-4,53$ (DS: $1,07$), con valores más bajos en las OI tipos III que en las tipo IV. El tratamiento con GH sólo mejora un caso tipo IV. Al asociar tratamiento con GH más Pamidronato se aumenta la BMD de manera significativa (test de Wilcoxon) en la mayoría de los casos, con incremento medio de $+1.2$ SD después del 4º ciclo y un incremento de $+2$ SD después del 12º ciclo, pasando de $-4,53$ a $-2,52$ de media.

Efectos adversos

El tratamiento intravenoso en general es bien tolerado, aunque son frecuentes, sobre todo en el primer ciclo de tratamiento con Pamidronato intravenoso, la aparición de: incremento de temperatura transitorio, síndrome gripal autolimitado, molestias musculoesqueléticas, cefalea, malestar, dolor óseo.

En los niños existe discusión sobre el efecto de los bifosfonatos a largo plazo, en cuanto al crecimiento en longitud de los huesos, y sobre la posibilidad de dañar la placa de crecimiento. Aunque los estudios realizados hasta el momento actual parece que no demuestran tales daños, hacen falta más estudios a largo plazo. Hacen falta más estudios para dilucidar una serie de dudas: duración del tratamiento, edad de inicio del mismo, dosis

óptima, régimen terapéutico más adecuado, efectos a largo plazo, etc

En niños con dosis repetidas de Pamidronato y Zolendronato intravenosos, se observan unas líneas parametáfisarias transversas de esclerosis, en las metafisis de los huesos largos, que corresponden a cada ciclo administrado de bifosfonato.

Otros tratamientos usados en la osteoporosis

Calcio: por sí sólo no aumenta la masa ósea, ni reduce las fracturas, aunque puede servir de coadyuvante a otras terapias.

Calcitonina: no existen estudios sobre la población pediátrica para el tratamiento de la osteoporosis con este fármaco.

Flúor: aumenta la densidad mineral ósea por acción sobre los osteoblastos. Existen reservas sobre su uso en pediatría.

Paratohormona: dosis bajas e intermitentes han demostrado aumento de densidad mineral en mujeres menopáusicas. No existen trabajos en niños.

Diréticos tiazídicos: se utilizan en el tratamiento de la hipercalcemia por corticoides y otros tipos de hipercalcemias.

Hormona de crecimiento: actúa directamente y a través de los factores de crecimiento (IGFs) estimulando la proliferación celular de los osteoblastos y aumentando la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), con lo que aumenta la masa ósea. Indirectamente, aumenta la fuerza y la masa muscular, lo que permite ganancia de masa ósea. También por su capacidad anabolizante proteica favorece la recuperación de fracturas.

Se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con déficit de GH, síndrome de Turner e insuficiencia renal crónica. También se ha demostrado su utilidad en algún tipo de osteogénesis imperfectas (en las formas leves-moderadas).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, Valli M, Sirpresi S, Zamboni G, Valentini R, Tató L. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. *J Pediatr* 1996; 129: 432-439.
- Antoniazzi F, Mottes M, Frascini P, Brunelli PC, Tatò L. Osteogenesis Imperfecta. Practical Treatment Guidelines. *Paediatr Drugs* 2000; 2 (6): 465-488.
- Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D. Masa ósea, osteopenia y osteoporosis. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Argente Oliver y cols. Ed. Doyma, 2000 (2ª ed.): 1501-1513.
- Dimeglio, L. A., L. Ford, et al. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18 (1): 43-53.

- DiMeglio, L. A., L. Ford, et al. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35 (5): 1038-45.
- Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111 (3): 573-579.
- Forin, V. Osteogenesis imperfecta and bisphosphonates. *Arch Pediatr* 2005; 12 (6): 688-90.
- Glorieux FH. The Use of Bisphosphonates in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14: 1491-1495.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-952.
- Glorieux FH. The Use of Bisphosphonates in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1491-1495.
- Hawkins F, Martínez G, Jodar E. Prevención y tratamiento de la osteoporosis en la edad adulta. En: Actualizaciones en Endocrinología. Diéguez C, Yturriaga R (eds). Ed. McGraw-Hill-Interamericana, Madrid, 2003: 133-146.
- Martínez-Aedo MJ. Prevención y tratamiento de la osteoporosis en la edad pediátrica. En: Actualizaciones en Endocrinología. Diéguez C, Yturriaga R (eds). Ed. McGraw-Hill-Interamericana, Madrid, 2003: 161-178.
- Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate Treatment of Severe Osteogenesis Imperfecta in Children under 3 Years of Age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1846-1850.
- Rauch, F. and F. H. Glorieux. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long?. *Ann Med* 2005; 37(4): 295-302.
- Rauch, F. and F. H. Glorieux. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363 (9418): 1377-85.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-116.
- Srivastava T, Alon US. The role of bisphosphonates in diseases of childhood. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 735-751.
- Yeste D, del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica (DMOV) en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Argente Oliver y cols. Ed. Doyma, 2000 (2ª ed.): 1501-1513.
- Ward, L. M., A. E. Denker, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (7): 4051-6.
- Zacharin M, Bateman J. Pamidronate Treatment of Osteogenesis Imperfecta – Lack of Correlation Between Clinical Severity, Age at Onset of Treatment, Predicted Collagen Mutation and Treatment Response. *J Ped Endocrinol Metab* 2002; 15: 163-174.
- Zacharin, M. and S. Kanumakala. Pamidronate treatment of less severe forms of osteogenesis imperfecta in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17 (11): 1511-7.