



ARTÍCULO ESPECIAL

Avances en el tratamiento de la osteoporosis secundaria[☆]



R. Galindo Zavala*, E. Núñez Cuadros, G. Díaz Cordovés-Rego y A.L. Urda Cardona

Sección de Reumatología Infantil, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

Recibido el 16 de enero de 2014; aceptado el 5 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 22 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Osteoporosis;
Niños;
Bifosfonatos;
Calcio;
Vitamina D

KEYWORDS

Osteoporosis;
Children;
Bisphosphonates;
Calcium;
Vitamin D

Resumen La osteoporosis es una enfermedad cada vez más prevalente en el niño debido al aumento de la esperanza de vida de los enfermos crónicos pediátricos, entre otros factores.

Existen múltiples medidas no farmacológicas que han demostrado mejorar la salud ósea en los niños con enfermedad crónica, como son el control de la enfermedad de base, minimizar tratamientos osteotóxicos, aumentar la exposición solar y el ejercicio que soporta peso, así como una adecuada nutrición.

La suplementación con vitamina D y calcio ha sido propuesta como medida favorecedora de la formación ósea, aunque sus efectos e indicaciones no están completamente aclarados.

Además, el tratamiento con bifosfonatos es la única alternativa farmacológica que existe en la actualidad para los pacientes con osteoporosis infantil secundaria. Sin embargo, aún se necesitan más estudios para aclarar sus indicaciones, posología y efectos secundarios a largo plazo.

El objetivo de este artículo es analizar la evidencia científica existente hasta la fecha de la efectividad de las alternativas terapéuticas comentadas, así como la seguridad de las mismas en niños, en especial de los bifosfonatos.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Advances in the treatment of secondary osteoporosis

Abstract Osteoporosis is being increasingly recognised in paediatric practice as a consequence of the increasing life expectancy of children who suffer from chronic diseases and other factors.

There are many non-pharmacological measures that can improve children's bone health, for example, avoiding inflammatory activity and osteotoxic treatments; increasing sun exposure and weight-bearing exercise, and maintaining an adequate nutritional status.

[☆] Este trabajo fue expuesto en el Congreso de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica celebrado en Granada en noviembre del año 2013, como ponencia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rociogalin@hotmail.com (R. Galindo Zavala).

Vitamin D and calcium supplements have been proposed as a measure to increase bone mass, but their effect and therapeutic indications are not completely clear.

On the other hand, bisphosphonates are currently the only pharmacological alternative for the patients with infantile secondary osteoporosis. However, more studies are required on the therapeutic indications, posology, and long term secondary effects of bisphosphonates.

The aim of this article is to analyze the scientific evidence of the effectiveness of the therapeutic alternatives for childhood secondary osteoporosis and their safety in children.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La osteoporosis, que se consideraba una enfermedad exclusiva del adulto hace unos años, se está convirtiendo en una enfermedad cada vez más prevalente en el niño debido al aumento de la esperanza de vida de los enfermos crónicos pediátricos y al uso de medicaciones osteotóxicas, entre otros factores. Es por esto por lo que en los últimos años han surgido diversos estudios que exploran las distintas alternativas de tratamiento de esta afección en la edad pediátrica.

Diferencias entre la osteoporosis del adulto y la del niño: Conceptos básicos

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del hueso, que conducen a un incremento de la fragilidad ósea y, consecuentemente, a un riesgo elevado de presentar fracturas¹. En el adulto, la osteoporosis se diagnostica basados en la desviación estándar (DE) de densidad mineral ósea (DMO) con respecto a la media de pico de masa ósea en adultos jóvenes sanos de su mismo sexo, es decir, al máximo valor de masa ósea alcanzado en el varón o la mujer joven. Esta DE se denomina T-score y el riesgo de fractura para cada T-score en el adulto es perfectamente conocido. Hablamos de osteopenia cuando T-score se sitúa entre -1 y $-2,5$, y de osteoporosis cuando está por debajo de $-2,5$ ².

La infancia y la adolescencia son los periodos donde tiene lugar la adquisición de la masa ósea, por lo que no tendría sentido en estas etapas diagnosticar la osteoporosis comparando la masa ósea del paciente con el máximo pico de masa ósea alcanzado por el adulto joven. En los niños es necesario definir un nuevo concepto para este fin: Z-score. Z-score es el número de DE que se aleja la DMO o el contenido mineral óseo (CMO) del paciente con respecto a la media de DMO o CMO de los controles sanos de su edad y sexo³. Sin embargo, son muchos los factores que influyen en el riesgo de fractura en el niño, y Z-score es solo uno de ellos, de forma que, en la actualidad, no hay estudios en niños que hayan conseguido correlacionar un determinado valor Z-score con un riesgo exacto de fractura, al contrario de lo que ocurre en el adulto³.

Así, la osteoporosis en el niño se define como la existencia de un Z-score de DMO o CMO inferior a -2 asociado a una

o más fracturas clínicamente significativas, considerándose como tal:

- Una fractura de huesos largos de extremidades inferiores.
- Una fractura por compresión vertebral
- Dos fracturas de huesos largos de extremidades superiores³.

De esta forma, un niño que tenga Z-score inferior a -2 pero que no haya presentado ninguna fractura clínicamente significativa, no tiene osteoporosis, únicamente podremos decir que tiene una baja DMO para la edad cronológica³.

La clave de las diferencias entre la osteoporosis del niño y la del adulto se encuentra en un proceso exclusivo de la edad pediátrica: el modelado óseo. Mientras que en el adulto únicamente existe el remodelado óseo, proceso en que la formación de hueso está inexorablemente unida a la destrucción del mismo, el niño cuenta con la capacidad de formar hueso sin haber destruido previamente, en eso consiste el modelado, responsable de la adquisición de masa ósea en las etapas más tempranas de la vida⁴. Este proceso de modelado ocurre principalmente en las fisis, a nivel del cartílago de crecimiento y está influido por múltiples factores hormonales, mecánicos, nutricionales, inflamatorios, etc.⁴.

Tratamiento de osteoporosis infantil secundaria

Existen múltiples medidas no farmacológicas que han demostrado mejorar la salud ósea de la población pediátrica como son el control de la enfermedad de base, minimizar tratamientos osteotóxicos, aumentar la exposición solar y el ejercicio que soporta peso, así como una adecuada nutrición⁵. La suplementación con vitamina D y calcio ha sido propuesta como medida favorecedora del hueso, aunque sus efectos e indicaciones no están absolutamente claros⁵. En la actualidad, como única medida farmacológica que podría tener una indicación pediátrica, se encuentran los bifosfonatos⁵. Por último, como posibilidad futura de tratamiento, existe el denosumab, un anticuerpo monoclonal antagonista del ligando del receptor activador nuclear kappa B (RANKL), que está indicado actualmente en la osteoporosis del adulto⁶.

Medidas no farmacológicas:

Control de la enfermedad de base

El control de la enfermedad de base es un punto fundamental para una adecuada salud ósea, ya que las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y las IL-1, IL-6 e IL-17, presentes en las artritis inflamatorias, pueden causar un exceso de osteoclastogénesis⁷. El osteoclasto se diferencia y se activa cuando el RANKL, presente en su membrana, se une al receptor activador nuclear kappa B (RANK), presente en la membrana del osteoblasto. El RANKL puede unirse también a la osteoprotegerina (OPG), su receptor soluble, producido por los osteoblastos. Cuando el RANKL se une a la OPG, el osteoclasto no se activa, además la OPG evita que RANKL se una al RANK⁷. Las IL-1 y 6 y el TNF alfa, así como los linfocitos T activados, a través de la IL-17 que producen, estimulan la expresión de RANK y RANKL e inhiben la síntesis de OPG, favoreciendo así la resorción ósea⁷. De hecho, la producción incrementada de RANKL en el líquido sinovial y en suero ha sido hallada en pacientes con artritis reumatoide, y el aumento del ratio RANKL/OPG ha sido encontrado en pacientes con dermatomiositis juvenil y con artritis idiopática juvenil⁷. Además, diversos artículos apoyan el aumento del ratio RANKL/OPG en diversos subtipos de artritis idiopática juvenil⁷.

Fármacos osteotóxicos

Los corticoides sistémicos en particular, y los fármacos osteotóxicos en general, también afectan al metabolismo óseo a través de la estimulación la expresión de RANK y RANKL⁷.

En la actualidad no está claro cuál es el factor más influyente sobre el metabolismo óseo, si la actividad inflamatoria o el tratamiento corticoideo, y los estudios realizados hasta ahora tienen resultados contradictorios^{8,9}.

Ejercicio físico

En cuanto al efecto del ejercicio sobre la DMO, diversos estudios señalan que es el ejercicio que soporta peso el que más favorece la formación ósea. Recientemente se ha llevado a cabo un metaanálisis sobre los efectos de la actividad física que soporta peso sobre el CMO y la DMO en niños¹⁰. Este estudio señala que los programas de ejercicio de carga estructurados son capaces de mejorar el CMO y la DMO durante el crecimiento, aunque este incremento es pequeño. Señala, además, que los efectos de la actividad física que soporta peso sobre el hueso están influidos por diversas variables como son la intensidad del ejercicio, el aporte de calcio y vitamina D y el estadio puberal; de forma que el aporte de calcio diario resultó ser el mejor predictor del incremento de contenido mineral óseo con el ejercicio. De esta forma, este mismo estudio recomienda un aporte diario mínimo de calcio de 850 mg en los niños en los que queramos incrementar la masa ósea a partir de programas de ejercicio, y señala que el resultado es aún mejor en aquellos pacientes en los que el aporte de calcio fue de 1.300 mg al día. Por otra parte, señala que los incrementos significativos

en el CMO en la infancia se observan, fundamentalmente, en estadios prepuberales y, finalmente, concluye que la actividad física de carga en combinación con alto aporte de calcio diario debería recomendarse en niños prepuberales¹⁰.

Nutrición

Una alimentación equilibrada es también crucial para un crecimiento y una pubertad normales⁵, como demuestran los estudios realizados en pacientes con anorexia nerviosa, en los que el peso ha resultado ser uno de los determinantes más importantes de la DMO¹¹. En dichos estudios, incrementos de peso, incluso a corto plazo, dan como resultado una estabilización de la DMO¹¹; y en la actualidad sabemos que la mejor estrategia para maximizar la salud ósea en anorexia nerviosa es la recuperación del peso perdido¹¹.

Suplementos nutricionales

En lo referente a los suplementos nutricionales, múltiples estudios han señalado la importancia de un aporte adecuado de calcio para una correcta mineralización ósea¹²⁻¹⁵. Sin embargo, en una revisión reciente acerca de los efectos de la suplementación con calcio sobre la DMO en niños sanos se ha observado que estos son escasos, especialmente en los individuos que tienen un adecuado aporte de calcio a través de la dieta, de forma que el efecto de la suplementación con calcio sobre la DMO parece ser mayor si el aporte de calcio en la dieta es bajo de forma basal, y los resultados de esta revisión no respaldan la suplementación sistemática con calcio a niños sanos¹⁶. Tampoco en pacientes pediátricos con osteoporosis existe una buena evidencia de que la suplementación con calcio y vitamina D tenga un efecto positivo¹⁷ y únicamente existen datos suficientes para recomendarla en aquellos pacientes con aporte dietético de calcio insuficiente o con hipovitaminosis D¹⁷.

Hoy en día, la cantidad diaria de calcio recomendada en niños sanos es de 700 mg de 1 a 3 años, 1.000 mg de 4 a 8 años y 1.300 mg de 9 a 18 años¹⁸ (tabla 1). Aunque en niños con malabsorción o tratados con medicaciones osteotóxicas deberían ser necesarias cantidades mayores¹⁹. En general, es preferible optimizar el aporte de calcio a través de la dieta debido a la posibilidad de efectos adversos cardiovasculares y extraesqueléticos de la suplementación farmacológica²⁰.

En cuanto a los niveles adecuados de vitamina D3 en la infancia, parecen situarse entre los 20 y los 30 ng/ml (75-50 nmol/l). Aunque los últimos estudios los señalan por encima de los 30 ng/ml (75 nmol/l)²¹; en una reciente revisión de la Cochrane sobre el tema, se observó que la suplementación con vitamina D3 a jóvenes sanos con niveles por encima de

Tabla 1 Cantidad diaria recomendada de calcio en niños sanos

Edad	CDR de calcio (mg/día)
1-3 años	700
4-8 años	1.000
9-18 años	1.300

Tabla 2 Cantidad diaria recomendada de vitamina D3

Paciente	CDR vitamina D3 (UI/día)
Niño sano	400
Niño en riesgo de osteoporosis sin hipovitaminosis D	400-1.000
Hipovitaminosis D	2.000, durante 6 semanas
Hipovitaminosis D + malabsorción/obesidad/fármacos aceleradores del catabolismo de vit. D	4.000-6.000, durante 6 semanas

los 20 ng/ml (50 nmol/l) no tenía un efecto estadísticamente significativo sobre la DMO²². La cantidad diaria recomendada de vitamina D₃ en el niño sano es de 400 UI y de 400 a 1.000 UI en el niño en riesgo de osteoporosis sin hipovitaminosis D¹⁹. En pacientes con hipovitaminosis D, las dosis de tratamiento son de 2.000 UI de vitamina D₃ al día durante 6 semanas, aumentando de 4.000 a 6.000 UI al día durante 6 semanas si asocian malabsorción, obesidad o tratamiento con fármacos que aceleren el catabolismo de la vitamina D (antiepilépticos, corticoides...)¹⁹ (tabla 2).

Medidas farmacológicas

Bifosfonatos

Todas las medidas referidas anteriormente son útiles en la prevención de la osteoporosis en el niño y pueden resultar efectivas en el tratamiento de casos leves, sin embargo, con frecuencia resultan insuficientes. Es por esto, y ante los alentadores resultados obtenidos en osteoporosis primaria, fundamentalmente en osteogénesis imperfecta²³, por lo que en los últimos años, el uso de los bifosfonatos se ha empezado a hacer extensivo a la osteoporosis secundaria en el niño²⁴⁻²⁷.

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato, que se unen al hueso a través de una de sus cadenas y al osteoclasto a través de la otra, inhibiendo la resorción ósea²⁴. Se concentran selectivamente en el esqueleto, fundamentalmente en lugares con alta tasa de remodelado y, a esos niveles, reducen la resorción ósea, aumentan la DMO, manteniendo e incluso mejorando las propiedades estructurales y materiales del hueso, pudiendo incluso prolongar la vida media de los osteocitos²⁶. Estos efectos reducen el riesgo de fracturas en todos los lugares relevantes. En niños, el patrón de absorción del bifosfonato al hueso es característico debido a los procesos de crecimiento, de forma que se concentra fundamentalmente en zonas de crecimiento activo, como las metáfisis de huesos largos²⁴.

¿Son realmente útiles?

Existen en la actualidad múltiples estudios sobre el uso de los bifosfonatos en osteoporosis secundaria en la edad pediátrica, sin embargo son escasos los ensayos controlados, y los estudios existentes son muy heterogéneos, por lo

que es difícil extraer conclusiones²⁵. Aunque en general los efectos preliminares parecen positivos y hay un buen perfil de seguridad a corto plazo, no es suficiente y en una revisión sistemática realizada en el año 2007 se concluye que, a la luz de los estudios realizados hasta la fecha, su uso únicamente está justificado en el contexto de ensayos clínicos pediátricos²⁵. Aun así, esta revisión sistemática y otros artículos de revisión de la literatura más recientes dejan la puerta abierta a usarlos como tratamiento compasivo en casos graves con pruebas clínicas de fragilidad ósea que repercuta significativamente en la calidad de vida del paciente²⁴⁻²⁷. A la heterogeneidad de los estudios en cuanto a las características de los pacientes, el tipo de bifosfonato utilizado, la dosis administrada y las variables resultado analizadas²⁴ se suma otra dificultad más: la nueva definición de osteoporosis en el niño fue redactada muy recientemente, en el año 2008, por lo que algunos artículos, como la revisión sistemática comentada, incluyen pacientes que no en todos los casos cumplen los criterios de osteoporosis infantil tal y como hoy los conocemos. Aun así, sí que podemos extraer alguna conclusión de estos estudios: los bifosfonatos aumentan la DMO en columna lumbar (aunque el efecto de esto sobre el riesgo de fracturas no está claro) y tienen un buen perfil de seguridad a corto plazo²⁵.

Lo ideal sería conocer si el bifosfonato, utilizado en niños con osteoporosis secundaria, disminuye el riesgo de fracturas y durante cuánto tiempo, sin embargo los estudios que evalúan el riesgo de fracturas y los que lo hacen a largo plazo en este tipo de pacientes son escasísimos. Entre los que lo han hecho, Bachrach²⁸, en un estudio del año 2010, valoró retrospectivamente la tasa de fracturas en niños con parálisis cerebral infantil antes y después de un año de tratamiento con pamidronato, para ello seleccionó a 25 pacientes. El seguimiento medio fue de 4 años (rango 1-10,5 años). Al final del seguimiento, encontró una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de fracturas antes y después del tratamiento, con una duración del efecto de 4 años o más. A pesar de todo, el tamaño de muestra es escaso y son necesarios más estudios para corroborar estos resultados.

¿Qué bifosfonato utilizar?

Hasta la fecha no existen estudios que comparen la eficacia de los diferentes bifosfonatos en niños con osteoporosis secundaria²⁶, por lo que la elección de uno u otro deberá individualizarse en cada paciente atendiendo a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas y al perfil de seguridad que se adapten mejor en cada caso. Los más usados en niños son pamidronato y zolendronato, dentro de los de administración intravenosa; y alendronato y risendronato, de administración oral. De todos ellos el pamidronato es más ampliamente utilizado, con un buen perfil de seguridad. Su administración es intravenosa y existen diversas pautas. Tiene eliminación renal y sus efectos secundarios más frecuentes son síndrome pseudogripal, hipocalcemia, hipofosforemia y esclerosis diafisaria. El otro bifosfonato intravenoso, cada vez más utilizado en niños, es el zolendronato, el bifosfonato más potente hasta la fecha, aunque también el que presenta mayores efectos secundarios: además de los referidos con el pamidronato puede provocar pancitopenia e insuficiencia renal. Tiene como ventaja una

posología más cómoda que permite administrarlo en una única infusión cada 6 meses, sin embargo los estudios en niños con osteoporosis secundaria aún son pocos²⁴. Entre los bifosfonatos de administración oral destacan 2: el alendronato, con un gran número de estudios en niños, de administración diaria o semanal, y el risendronato, más potente que el anterior, y también de administración semanal. Ambos necesitan unas precauciones básicas para evitar uno de sus efectos adversos más temidos: la esofagitis. Deben tomarse en ayunas, tragando el comprimido sin masticar junto con un vaso de agua, no tomar nada en los 30 min posteriores a su ingesta y mantener, durante ese tiempo, una posición erguida. Además no deben administrarse en niños que no sean capaces de tragar el comprimido sin masticarlo, que no puedan mantener una posición erecta durante 30 min o con factores de riesgo para la esofagitis, como son el reflujo gastroesofágico o la hernia de hiato²⁴.

Posología

La posología a seguir con estos fármacos en el niño es otro punto que no está completamente aclarado. Como hemos comentado anteriormente, el bifosfonato se concentra en las zonas de crecimiento óseo activo y esto tiene implicaciones prácticas y teóricas que no están en el adulto. La unión del bifosfonato a las metafisis en niños lleva a una rápida disminución en la resorción ósea y a un aumento del depósito de calcio en dichas áreas que se ven en la radiología simple como líneas escleróticas. Estas líneas corresponden a zonas donde se mezcla el cartílago calcificado y el tejido óseo, y que gradualmente se remodelan a hueso secundario. Cuando los bifosfonatos se administran de forma intermitente, como se suele hacer con el pamidronato o con el zolendronato, se observa una sucesión de líneas escleróticas. Estas líneas corresponden a la administración del bifosfonato, mientras que las áreas entre ellas corresponden al intervalo libre de fármaco, durante el cual el hueso crece con normalidad. El hueso metafisario formado durante el crecimiento longitudinal tras el cese del tratamiento tiene una menor densidad que el tejido óseo formado durante el tratamiento y podría ser que esto diera lugar a zonas localizadas de fragilidad ósea²⁵. Es por esta razón por la que se plantea que el intervalo entre dosis debe ser menor que en el adulto²⁵.

Son muy escasos los estudios que comparan la eficacia de dosis diferentes de bifosfonato en el niño con osteoporosis secundaria, y estos además son retrospectivos y con escaso número de pacientes²⁹, por lo que en la actualidad no se puede recomendar una posología determinada para cada bifosfonato en esta indicación. Las pautas más frecuentemente utilizadas en los diferentes estudios se encuentran reflejadas en la [tabla 3](#).

Duración del tratamiento

La duración óptima del tratamiento también es desconocida, puesto que los estudios que evalúan los efectos a largo plazo tras la suspensión del bifosfonato son poquísimos, y la mayoría de ellos se han realizado en osteogénesis imperfecta, no en osteoporosis secundaria. En este sentido, los estudios realizados en osteogénesis imperfecta parecen indicar que lo más conveniente es mantener el tratamiento hasta que se complete el crecimiento³⁰, sin embargo esto podría no ser

Tabla 3 Posología de los bifosfonatos más utilizados

Fármaco	Vía de administración	Posologías
Pamidronato	Intravenosa	0,5 a 1 mg/kg/día 3 días cada 3-4 meses 1 mg/kg/dosis cada 1-3 meses
Alendronato	Oral	1-2 mg/kg/día < 40 kg: 5 mg/día; > 40 kg: 10 mg/día < 20 kg: 5 mg/día; > 20 kg: 10 mg/día < 20 kg: 35 mg/sem; > 20 kg: 70 mg/sem
Zolendronato	Intravenosa	0,025 mg/kg cada 3 meses 0,05 mg/kg cada 4 meses 0,05 mg/kg cada 6 meses
Risendronato	Oral	0,05 mg/kg/día

aplicable a la osteoporosis secundaria, ya que en la osteogénesis imperfecta la formación ósea es inadecuada y esto está determinado genéticamente, sin embargo en osteoporosis secundaria, las noxas que la favorecen no tienen por qué estar presentes durante todo el periodo de crecimiento del individuo. Bachrach²⁸, en el mismo estudio comentado antes, no solo evaluó la tasa de fracturas antes y después del tratamiento con pamidronato en niños con parálisis cerebral infantil, sino que también evaluó la duración de dicho efecto. La mayoría de los participantes en el estudio mantuvo el efecto del pamidronato durante 4 años o más, sin embargo un subgrupo de niños sufrieron fracturas de forma inmediata a la suspensión del tratamiento; el autor plantea que probablemente esos pacientes se habrían beneficiado de un tratamiento más prolongado²⁸, aunque no analiza las características que hacían diferentes a esos pacientes. Sin duda, son necesarios más estudios para aclarar este punto.

Efectos secundarios

Por último, nos queda analizar los efectos adversos de los bifosfonatos, para poder valorar convenientemente la indicación de los mismos en cada paciente, de forma individualizada. Aunque en general son bien tolerados en niños, no es infrecuente la aparición de un síndrome pseudogripal con fiebre, malestar, náuseas, diarrea y mialgias generalizadas al inicio del tratamiento. Estos síntomas suelen aparecer entre el primer y el tercer día de tratamiento, duran únicamente unos días y raramente recurren en dosis sucesivas²⁶. La hipocalcemia es otro efecto adverso relativamente frecuente; habitualmente es asintomática, pero en algunos casos se han descrito arritmias, laringoespasma y tetania en relación con la misma en niños tratados con bifosfonatos²⁷. Hipofosforemia e hipomagnesemia asintomáticas también han sido observadas, aunque con menor frecuencia²⁶. Para reducir el

riesgo de estos déficits, debemos asegurar unos niveles adecuados de vitamina D y un adecuado aporte de calcio antes de iniciar el tratamiento; también puede ser de ayuda iniciar el tratamiento con menos dosis en el caso de los bifosfonatos más potentes, como es el zolendronato²⁶.

Uno de los riesgos potenciales de los bifosfonatos en niños es la esofagitis, fundamentalmente, en los compuestos orales²⁷. Este riesgo puede ser minimizado tomando las precauciones comentadas²⁷.

Los efectos adversos más serios observados en adultos como uveítis, trombocitopenia o úlceras orales o esofágicas son raros en pediatría. Tampoco hay descrito en la literatura ningún caso de osteonecrosis de mandíbula en niños ni en adolescentes^{30,31}; aun así es prudente realizar una revisión odontológica antes y durante la terapia con bifosfonatos en niños con una pobre salud dental²⁶.

Por otra parte, se han comunicado casos de osteopetrosis y fracturas atípicas en niños, pero siempre en relación con exposición a dosis muy superiores a las recomendadas de forma continuada³². También hay casos en la literatura de retraso en la formación del callo de fractura tras osteotomías, aunque no en fracturas no quirúrgicas³³. Es por esto por lo que parece prudente, aunque su beneficio no esté científicamente probado, suspender el tratamiento con bifosfonatos de 3 a 4 meses antes de cualquier osteotomía electiva y reiniciarlo únicamente cuando el callo esté formado³³. También hay publicados casos de nefrocalcinosis en pacientes en tratamiento con bifosfonatos³⁴. Este problema parece en relación con la suplementación sistemática con vitamina D³⁴, y plantea la duda de si esta suplementación debe realizarse en todos los pacientes en tratamiento con bifosfonatos, o si debemos suplementar únicamente a los pacientes con hipovitaminosis.

El miedo a los efectos de los bifosfonatos sobre el feto es otro de los problemas para su prescripción en la infancia, especialmente en niñas. A pesar de los efectos esqueléticos y en la homeostasis del calcio demostrados en fetos de rata expuestos a altas dosis de bifosfonatos³⁵, hasta la fecha no hay datos que apoyen que esto ocurra en humanos³⁶. De los 51 casos de mujeres expuestas a bifosfonatos antes o durante la gestación, ninguno presentó malformaciones esqueléticas ni otro tipo de malformaciones congénitas; únicamente se observó un incremento de la incidencia de hipocalcemia asintomática en los primeros días de vida³⁶. De esta forma, los primeros días de vida se debe monitorizar la calcemia de los recién nacidos de madre tratada con bifosfonatos antes o durante el embarazo, y es recomendable suspender los bifosfonatos en mujeres embarazadas o que están intentando concebir hasta que contemos con más estudios que apoyen la inexistencia de efectos adversos importantes de los bifosfonatos sobre el feto³⁶.

Perspectivas futuras de tratamiento

Existe en la actualidad un anticuerpo monoclonal humano antagonista del RANKL, el denosumab⁶. A día de hoy, solo está indicado en determinados casos de osteoporosis del adulto y como profilaxis de pérdida ósea en pacientes con déficit hormonal por diferentes causas⁶. Es un fármaco efectivo y seguro, más potente que el alendronato⁶ y, aunque este medicamento no está aprobado en niños, ha sido

utilizado en casos de osteogénesis imperfecta tipo IV y en otras enfermedades en la edad pediátrica con bastantes buenos resultados³⁷. Además, su vida media es mucho más corta que la de los bifosfonatos, siendo eliminado por completo del organismo en unos 3-4 meses. Por todo esto podría constituir una alternativa de tratamiento de la osteoporosis infantil secundaria en el futuro³⁷.

En conclusión, el tratamiento de la osteoporosis infantil secundaria debe ser multidisciplinar, implicando a rehabilitadores, nutricionistas, reumatólogos y endocrinólogos, entre otros. Como en otras muchas enfermedades, la clave está en la prevención, de forma que es fundamental el control de la enfermedad de base en el caso de los enfermos crónicos, fomentar el ejercicio y mantener un adecuado estado nutritivo, utilizando suplementos si fuera preciso. Los bifosfonatos son la única alternativa farmacológica existente hoy en día para la osteoporosis infantil secundaria, sin embargo son necesarios más estudios para definir adecuadamente sus indicaciones dentro de esta afección, su posología y la duración de su tratamiento. Igualmente son necesarios más estudios para evaluar la seguridad de los bifosfonatos a largo plazo. El denosumab podría ser una alternativa en el futuro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Consensus Development Conference Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-50.
2. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Research.* 1994;9:1137-41.
3. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2008;11:6-21.
4. Henwood MJ, Binkovitz L. Update on pediatric bone health. *JAOA.* 2009;109:5-12.
5. Ma NS, Gordon CM. Pediatric osteoporosis. Where are we now? *J Pediatr.* 2012;161:983-90.
6. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:247-53.
7. Brabnikova Maresova K. Secondary osteoporosis in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Osteoporos.* 2011;2011:1-7.
8. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:416-23.
9. Hamalainen H, Arkela-Kautiainen M, Kautiainen H, Haapasaari J, Leirsalo-Repo M. Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls. *Scand J Rheumatol.* 2010;39:219-22.
10. Behringer M, Gruetzner S, McCourt M, Mester J. Effects of weight-bearing activities on bone mineral content and density in children and adolescents: A meta-analysis. *J Bone Mineral Res.* 2014;29:467-78.
11. Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, Goldstein MA, Mickley D, Clauss L, et al. Weight gain and restoration of menses as predictors of bone mineral density change in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1231-7.

12. Lee WT, Leung SS, Wang SH, Xu YC, Zeng WP, Lau J, et al. Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:744–50.
13. Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EM. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in Gambian children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:544–9.
14. Greene DA, Naughton GA. Calcium and vitamin-D supplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: A randomized controlled trial. *Osteopor Int.* 2011;22:489–98.
15. Nieves JW, Melsop K, Curtis M, Kelsey JL, Bachrach LK, Green-dale G, et al. Nutritional factors that influence change in bone density and stress fracture risk among young female cross-country runners. *PMR.* 2010;2:740–50.
16. Winzenberg TM, Shaw KA, Fryer J, Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children (Review). *The Cochrane Library.* 2010;4:1–154.
17. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocr.* 2008;159:S33–9.
18. Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
19. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
20. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691.
21. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7254.
22. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Vitamin Jones G. D supplementation for improving bone mineral density in children (Review). *The Cochrane Library.* 2010;10:1–89.
23. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Eng J Med.* 1998;339:947–52.
24. Papapoulos SE. Bisphosphonate therapy in children with secondary osteoporosis. *Horm Res Paediatr.* 2011;76:24–7.
25. Ward L, Tricco A, Phuong PN, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis (Review). *The Cochrane Library.* 2010;7:1–42.
26. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:400–9.
27. Sebestyen JF, Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates use in children. *Clin Pediatr.* 2012;51:1011–24.
28. Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Hossain J. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:837–42.
29. Martínez-Soto T, Pacaud D, Stephure D, Trussel R, Huang C. Treatment of symptomatic osteoporosis in children: A comparison of two pamidronate dosing regimens. *J Pediatr Endocr Met.* 2011;24:271–4.
30. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1268–74.
31. Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR. Bisphosphonate-associated necrosis of the jaw: Does it occur in children? *Clin Endocrinol.* 2008;68:863–7.
32. Schwartz S, Joseph C, Lera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: A case series. *J Can Dent Assoc.* 2008;74:537–42.
33. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfect patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1779–86.
34. Jensen DE, McGill J, Batch J. Nephrocalcinosis: A potential complication of bisphosphonate therapy in children. *J Paed Child Health.* 2011;47:927–30.
35. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology.* 1999;60:68–73.
36. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30:1146–8.
37. Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, Becker J, Eysel P, Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type vi. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012;12:183–8.