

TEMA DE ACTUALIZACIÓN

Aplicaciones de los bifosfonatos en la ortopedia infantil

M. Salom^{a,b,*}, S. Vidal^c y L. Miranda^a

^a Unidad de Ortopedia Infantil, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^b Miembro del Grupo de Estudio e Investigación en Osteoporosis (GEIOS), España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Recibido el 3 de enero de 2011; aceptado el 12 de enero de 2011

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Bifosfonatos;
Osteoporosis;
Osteogénesis
imperfecta;
Displasia fibrosa

KEYWORDS

Bisphosphonates;
Osteoporosis;
Osteogenesis
imperfecta;
Fibrous dysplasia

Resumen Los bifosfonatos son compuestos químicos cuya principal acción sobre el metabolismo óseo es la inhibición de la reabsorción ósea. Su principal indicación médica, actualmente, es el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, pero también puede administrarse en otras patologías que cursan con aumento de la reabsorción ósea.

Dentro de las patologías pediátricas han demostrado ser beneficiosos en la osteogénesis imperfecta (OI), especialmente, en las formas más graves, displasia fibrosa poliostótica, pacientes con grave afectación neuromuscular, osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides y también de forma experimental se están estudiando nuevas indicaciones como en la enfermedad de Perthes o en los alargamientos por distracción-osteogénesis.

La experiencia con estos fármacos en este tipo de patología aún es pequeña y existe todavía poco consenso en cuanto al tipo de bifosfonato, dosis, forma de administración más adecuada y duración del tratamiento.

Los efectos secundarios a largo plazo aún no son totalmente conocidos, por lo que debemos ser cautos a la hora de utilizarlos en este tipo de pacientes en crecimiento y sobre todo en las niñas al llegar a la edad fértil.

© 2011 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Bisphosphonate applications in children's orthopaedics

Abstract Bisphosphonates are chemical compounds which mainly act on bone metabolism by inhibiting bone resorption. Their main indication is currently the treatment of post-menopausal osteoporosis, but they can also be used in other diseases that involve an increase in bone resorption.

They have been shown to be beneficial in some paediatric diseases, such as osteogenesis imperfecta, particularly in the more severe forms, polyostotic fibrous dysplasia, patients with severe neuromuscular involvement, and corticosteroid-induced osteoporosis. New indications are also being studied experimentally, such as in Perthes disease or bone lengthening by distraction osteogenesis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: salom.martav@gva.es (M. Salom).

Although experience with bisphosphonates in these diseases is limited, and there is also little consensus as regards the most suitable type of bisphosphonate, the dose to use, the form of administration and on the duration of treatment.

The long-term secondary effects are still not well known, so caution must be used when using them in growing patients and particularly in girls when reaching fertile age.

© 2011 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los bifosfonatos son compuestos químicos que han sido utilizados con diversos fines en la industria. El primer bifosfonato utilizado en humanos fue el etidronato, el cual fue sintetizado hace más de 100 años^{1,2}.

Químicamente son compuestos caracterizados por dos cadenas carbono-fosfato (P-C-P) localizadas en el mismo átomo de carbono. Además los bifosfonatos tienen dos grupos radicales en sus moléculas que se denominan R1 y R2 y que están unidas al átomo de carbono (fig. 1). La presencia de estos grupos R permiten la introducción de numerosas sustituciones que conducen a la síntesis de un gran número de compuestos con diferentes propiedades, lo que hace que cada bifosfonato tenga sus propias características químicas, fisicoquímicas y biológicas y ello implica que sea difícil extrapolar los resultados de sus acciones de un compuesto a los otros³⁻⁵.

Sus efectos *in vivo* son la inhibición de la mineralización y la inhibición de la reabsorción ósea. Los grupos químicos en la posición R1 determinan la afinidad por el mineral óseo y los de la posición R2 la potencia de la acción antireabsortiva⁵.

Los primeros bifosfonatos utilizados en humanos fueron el etidronato y el clodronato, que tenían la misma potencia de inhibición de la mineralización y de inhibición de la reabsorción ósea. Por el contrario, los nuevos bifosfonatos (tiludronato, alendronato, pamidronato, risedronato, ibandronato y zoledronato), tienen un grupo hidroxilo (OH) en la posición R1, lo que da a la molécula una mayor afinidad para el hueso y un grupo amino en la cadena R2, lo que les confiere una mayor actividad antireabsortiva hasta 1.000 veces más potente pero sin gran inhibición de la mineralización ósea. A este grupo se les denomina aminobifosfonatos⁴.

Sus principales propiedades farmacológicas son su incorporación por el esqueleto, su fuerte unión a los cristales de hidroxapatita, su acción supresora de la reabsorción ósea mediada por los osteoclastos, su permanencia durante

mucho tiempo en el esqueleto y su eliminación por la orina sin metabolizar⁵.

El mecanismo de acción de los primeros bifosfonatos consistía en su metabolización en análogos no hidrolizables de adenosin trifosfato (ATP) citotóxicos que se acumulaban intracelularmente, inhibiendo la función de los osteoclastos e induciendo su apoptosis^{4,5}. Los aminobifosfonatos, sin embargo, tienen un efecto directo sobre los osteoclastos al interferir en la vía metabólica intracelular del mevalonato, induciendo la apoptosis de los osteoclastos. Además, también tienen un efecto sobre otras células óseas, al impedir la formación de osteoclastos mediante la regulación de sus precursores, y al inhibir la reabsorción ósea vía osteoblastos al estimularlos para que produzcan un factor inhibidor de los osteoclastos⁵.

Debido a su mecanismo de acción, los bifosfonatos pueden ser utilizados en cualquier patología ósea donde los osteoclastos tengan un papel predominante. Dentro de las enfermedades metabólicas óseas, su primera indicación fue la enfermedad de Paget, que se caracteriza por áreas focales de recambio óseo aumentado. La administración de bifosfonatos se traduce en una rápida supresión de la reabsorción ósea seguida de una disminución de la formación ósea, de forma que el recambio óseo se aproxima más a la normalidad¹.

Su indicación más importante por la alta prevalencia de la misma, es la osteoporosis postmenopáusica en la que son el tratamiento de elección. Se ha probado su eficacia para reducir el número de fracturas vertebrales y no vertebrales y para aumentar la densidad mineral ósea⁶. Debido a los buenos resultados de éstos fármacos en este tipo de patologías, las indicaciones se han ampliado para el tratamiento de la osteoporosis secundaria a corticoides y al trasplante de órganos, y también son los fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis en hombres⁴.

Además, los bifosfonatos, también se utilizan en la mayoría de los procesos tumorales malignos con metástasis óseas y en la hipercalcemia maligna⁴.

En los últimos años, también se está estudiando el efecto de estos fármacos en otras patologías que cursan con un aumento de la reabsorción ósea, como en la necrosis avascular de la cabeza femoral⁷, aflojamiento aséptico de prótesis⁸ o tumor de células gigantes⁹.

Dentro de la patología pediátrica, vamos a ver la utilidad de los bifosfonatos en la osteogénesis imperfecta (OI), displasia fibrosa, osteoporosis secundaria a inmovilización en enfermedades neuromusculares, osteoporosis inducida por corticoides, y de forma experimental, en otras patologías. También discutiremos sus posibles efectos secundarios y las precauciones que deberemos tener en cuenta antes de utilizar estos fármacos en los niños.

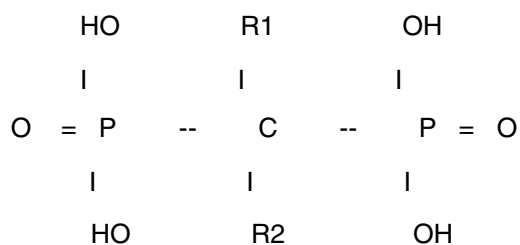


Figura 1 Fórmula química de los bifosfonatos.

Diagnóstico de osteoporosis en los niños

Antes de comenzar con las indicaciones de los bifosfonatos en la edad pediátrica, tenemos que hablar del diagnóstico de la osteoporosis en la edad pediátrica.

En la población adulta, la osteoporosis, se define como una densidad mineral ósea (DMO) baja con alteraciones de la microarquitectura del hueso que producen un aumento de la fragilidad ósea y un riesgo aumentado de fracturas¹⁰. La única forma objetiva que tenemos hoy en día de medir una DMO baja es mediante la densitometría, y hablamos de osteoporosis cuando los valores de *T-score* están por debajo de -2,5 desviaciones estándar¹¹.

Pero estos criterios no son fácilmente aplicables a la edad pediátrica, porque la DMO cambia constantemente durante el crecimiento, según la masa corporal, masa ósea, sexo, edad puberal, maduración esquelética y raza^{12,13}.

Las radiografías simples, aunque son las primeras pruebas que obtenemos en los niños con sospecha de osteoporosis, no nos proporcionan una determinación cuantitativa precisa de la DMO. Es necesaria una disminución del 30-40% de mineral para que sea evidente en una radiografía¹⁴. La densitometría, es hoy en día, la prueba más utilizada para cuantificar la masa esquelética por ser segura, precisa y relativamente económica¹²⁻¹⁴. Internacionalmente se ha llegado a un acuerdo sobre la definición de osteoporosis en la edad pediátrica (fig. 2), pero hemos de tener en cuenta que lo mejor es personalizar cada caso teniendo en cuenta las grandes variables que ya hemos comentado¹⁵.

Osteogénesis imperfecta

La OI es un desorden genético producido por una mutación en uno de los genes del colágeno del tejido óseo, produciéndose un desarrollo óseo inadecuado que aumenta la

Z-score < -2

(ajustado por edad, sexo, talla y raza)

+

Antecedente de fractura

(2 fracturas del miembro superior, un acúñamiento vertebral o una fractura en el miembro inferior)

Figura 2 Definición de osteoporosis en la edad pediátrica¹⁵.

fragilidad ósea y resulta en una masa ósea baja. La gravedad varía en un rango muy amplio desde fracturas intrauterinas y mortalidad perinatal hasta formas leves sin fracturas¹⁶⁻²².

La clasificación más utilizada es la de Sillence et al descrita en 1979 a la que se han añadido tres nuevos grupos^{16,20,23}. La severidad de los distintos tipos es en orden de más a menos severa: tipo II > tipo III > tipos IV, V, VI, VII > tipo I (tabla 1). La OI tipo I comprende pacientes con la enfermedad leve y ausencia de deformidades graves, sin embargo, las fracturas vertebrales son frecuentes y pueden producir una escoliosis moderada. El tipo II es letal, generalmente por fallo respiratorio debido a múltiples fracturas costales. Los del tipo III tienen una estatura extremadamente corta, así como deformidades de las extremidades y raquis secundarias a múltiples fracturas. Los pacientes del tipo IV tienen deformidades óseas moderadas y una estatura corta variable.

Dentro de los nuevos tipos de OI tenemos el tipo V, que es un desorden autonómico dominante con fragilidad ósea de moderada a severa. Se produce una osificación de la membrana interósea del antebrazo y predisposición a desarrollar callos hipertróficos. El tipo VI también es una forma de moderada a severa que se diagnostica en base al estudio anatomopatológico del hueso con un aumento de la

Tabla 1 Clasificación de la osteogénesis imperfecta de Sillence

Tipo	Gravedad	Características	Mutaciones
I	Leve	Estatura normal o algo corta. Esclera azul. No DI	Stop prematuro codón COL1A1
II	Letal perinatal	Múltiples fracturas de costillas y huesos largos al nacimiento. Grandes deformidades. Huesos largos ensanchados. Esclera oscura	Sustitución glicina en COL1A1 o COL1A2
III	Muy deformante	Estatura muy corta. Cara triangular. Escoliosis severa. Esclera grisácea. DI	Sustitución glicina en COL1A1 o COL1A2
IV	Moderadamente deformante	Estatura corta. Escoliosis de moderada a grave. Esclera grisácea o blanca. DI	Sustitución glicina en COL1A1 o COL1A2
V	Moderadamente deformante	Estatura media o corta. Luxación cabeza radial. Membrana interósea mineralizada. Callos hiperplásicos. Esclera blanca. No DI	Desconocida
VI	De moderado a muy deformante	Estatura media. Escoliosis. Acumulación de osteoide en el tejido óseo. Esclera blanca. No DI	Desconocida
VII	Moderadamente deformante	Estatura algo corta. Húmero y fémur cortos. Coxa vara. Esclera blanca No DI.	Desconocida

Tomada y modificada de Rauch F et al¹⁶.
DI: dentinogénesis imperfecta.

cantidad de osteoide y un patrón anormal del hueso. El tipo VII es un desorden recesivo y sólo se ha observado en una comunidad de nativos americanos del norte de Québec. Además de fragilidad ósea presentan rizomielia y coxa vara a edades tempranas^{16,20}.

Los objetivos del tratamiento de la OI son conseguir la mayor movilidad y capacidades funcionales posibles evitando las fracturas y deformidades óseas. Para ello disponemos de los programas de rehabilitación física que están encaminados a prevenir contracturas y pérdida de masa ósea por inmovilización, sin aumentar el riesgo de fracturas y la cirugía para corregir y prevenir deformidades mediante osteotomías y fijaciones intramedulares para conseguir la bipedestación y la deambulaci6n^{16,21}. Pero esto no mejora la extrema fragilidad ósea. Por eso se han buscado tratamientos médicos que aumenten la cantidad y la calidad ósea.

Durante muchos años se intentaron distintos tratamientos médicos con calcitonina, hormona de crecimiento, hormonas esteroideas, vitaminas C y D y distintos minerales, pero los resultados no fueron muy alentadores^{16,17,19,21-23}.

En 1998, el grupo de Glorieux fue el primero en publicar una serie importante de niños con OI tratados con bifosfonatos y con buenos resultados¹⁷. En este trabajo, los autores recogen 30 niños con una edad entre 3 y 16 años de edad, con OI tipos III, IV y V graves con osteopenia importante tratados con pamidronato iv a dosis de 1,5-3 mg/kg cada 4-6 meses durante 1,3-5 años, y observan un aumento de la DMO lumbar, ausencia de nuevos colapsos vertebrales, incluso recuperaci6n de la altura de algunos de ellos y aumento del grosor de la cortical de los huesos largos. La respuesta más temprana fue la reducci6n del dolor óseo cr6nico con aumento del estatus funcional en 16 de los 30 pacientes. La incidencia de fracturas, disminuy6 del 2,3/año al 0,6/año. No encontraron retrasos de la consolidaci6n de las fracturas¹⁷.

A partir de este trabajo, muchos otros han aparecido en la literatura médica y hoy en día el uso de bifosfonatos en estos pacientes es una práctica habitual en los centros donde se trata esta patología. Los resultados observados por la mayoría de los autores son la disminuci6n rápida e importante del dolor de espalda cr6nico con un aumento de la sensaci6n de bienestar, la disminuci6n del número de fracturas con un aumento rápido de la DMO lumbar y recuperaci6n de la morfología y del tamaño normal de los cuerpos vertebrales colapsados^{16,19,21,23-26}. Las dos series más largas, además demuestran un aumento de la movilidad en más del 50% de los pacientes tratados^{17,18}. No se sabe aún si el tratamiento con bifosfonatos previene las deformidades de los huesos largos o la progresi6n de la escoliosis. Este tratamiento médico se debe combinar con el tratamiento fisioterápico y quirúrgico para obtener los mejores resultados.

En los pacientes en los que se ha realizado biopsia de hueso iliaco, los estudios histomorfométricos demuestran que el principal efecto es el aumento del grosor de las corticales y también aumenta la cantidad de hueso trabecular al aumentar el número de trabéculas, pero no su grosor^{16,21,23,27}.

Se han publicado dos meta-análisis respecto a la evidencia del tratamiento con BF en niños con OI. Este tipo de estudios es difícil porque aunque se publica mucho sobre el

efecto de los BF en los niños con OI, suelen ser estudios descriptivos de casos con poco poder de evidencia y múltiples factores a tener en cuenta como edad, tipo de BF, dosis y duraci6n del tratamiento, actuaciones quirúrgicas, fisioterapia y utilizaci6n de ortesis. Phillipi publica una revisi6n de Cochrane que recoge 8 estudios randomizados incluyendo 403 pacientes, de ellos, sólo un trabajo consigue una reducci6n significativa del riesgo de fracturas y del número de fracturas, aunque todos consiguen un aumento de la DMO²⁸. Castillo y Samson-Fang, sólo encuentran 8 estudios con el suficiente nivel de evidencia. En todos ellos se confirma la mejoría de la densidad ósea y una reducci6n del 30-60% del riesgo de fractura²².

No existe un protocolo claro en cuanto al bifosfonato que se debe utilizar²², aunque la mayoría de autores utilizan el pamidronato intravenoso a dosis de 1 mg/kg en tres días consecutivos cada 4 meses, siguiendo las directrices del grupo de Glorieux^{16,17,19,24,29}.

También se han utilizado otros BF intravenosos como el zoledronato, de administraci6n anual^{30,31}, y el neridronato, similar al pamidronato, que se ha utilizado en adultos consiguiéndose un aumento significativo de la DMO¹⁶ y en niños con OI tipo III al nacimiento y a los 6 meses de edad, con buenos resultados²³. El alendronato vía oral también ha demostrado su capacidad de aumentar la DMO, disminuir la frecuencia de fracturas, restablecer la morfología de los cuerpos vertebrales, y mejorar la movilidad de pacientes en edad escolar^{16,25,32}. El olpadronato, también vía oral, se ha utilizado en un estudio controlado con placebo, tras dos años hubo un aumento de la DMO lumbar y una disminuci6n de la incidencia de fracturas de huesos largos, sin observarse diferencias respecto a la movilidad o fuerza muscular³³.

No hay suficiente evidencia para recomendar un BF concreto porque no hay estudios contra placebo que comparen distintas dosis, régimen de dosis o intervalos, aunque parece que el pamidronato iv es el que tiene un efecto más marcado en el dolor óseo^{16,18,19,23}. Parece además que en niños los BF orales son difíciles de cumplimentar.

Tampoco existe una respuesta clara sobre qué tipo de pacientes se deben tratar. En la mayoría de las series se tratan pacientes con afectaci6n grave, es decir, con deformidades de huesos largos, fracturas vertebrales por compresi6n y fracturas frecuentes, independientemente del tipo de OI, alteraciones genéticas o DMO, aunque generalmente se trata de pacientes con OI tipo III, IV, V y VI^{16,19,23,26}.

Está en discusi6n el tratamiento con BF de las formas moderadas, es decir, con dos o menos fracturas por año, sin fracturas vertebrales por compresi6n y sin deformidades de huesos largos^{16,21}. Todos los autores defienden que los valores de DMO aislados no deben de ser el único criterio para tratar un paciente¹⁶.

En cuanto a la edad en la que se debe comenzar el tratamiento, tampoco existe un acuerdo general, pero parece que al tratarse de una enfermedad congénita, cuanto antes mejor. De hecho, los niños pequeños se benefician más del tratamiento que los adultos^{16,18,19,21,24}.

Quizás el punto más controvertido es determinar cuándo se debe interrumpir el tratamiento. En ausencia de un consenso definitivo, el tratamiento generalmente se interrumpe cuando los valores de la DMO alcanzan la normalidad^{16,29}. Land et al y Shapiro et al, sugieren que parece no haber

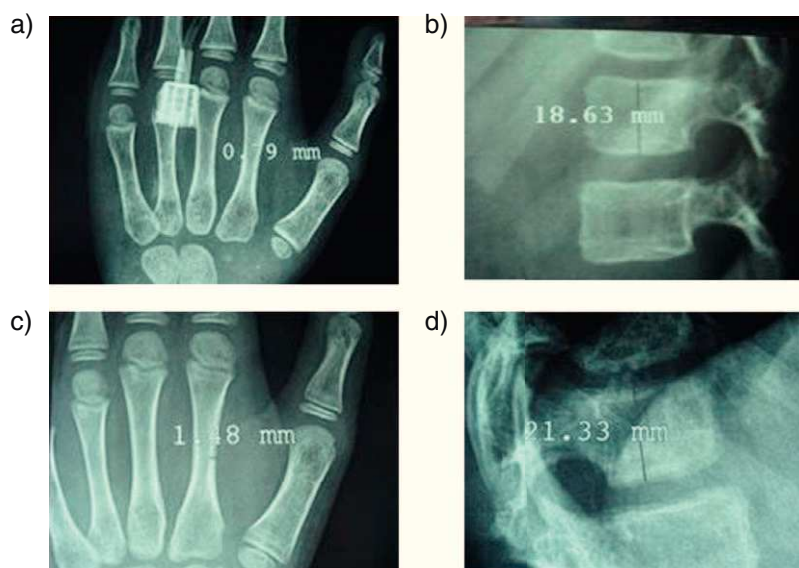


Figura 3 Imágenes radiográficas de la medición del efecto de los bifosfonatos en niños con OI tratados con pamidronato; a y b: radiografía de la mano izquierda con la medición del grosor de la cortical del 2° metacarpiano (a) y de la primera vértebra lumbar con medición de su altura (b) antes del tratamiento con bifosfonatos; c y d: mismas mediciones tras el tratamiento dónde se observa un aumento del grosor de la cortical (d) y de la altura de la primera vértebra lumbar (e).

mucho más beneficio en términos de reducción del número de fracturas y calidad de vida cuando se prolonga el tratamiento con pamidronato más allá de los 4 años^{23,34}. Sin embargo, Ward²⁹ presenta un caso de OI tipo IV que tras recibir tratamiento con pamidronato durante 2,5 años, los valores de DMO se normalizaron sin sufrir nuevas fracturas, por lo que se interrumpió el tratamiento. Al año de interrumpir el tratamiento, el paciente sufrió nuevas fracturas y un descenso importante en los valores de DMO a nivel del radio distal. Por ello, estos autores utilizan un protocolo de mantenimiento de 1 mg/kg 1 día cada tres meses hasta el final del crecimiento. Glorieux, también recomienda el tratamiento intermitente hasta la maduración esquelética³⁵. Otra alternativa pueden ser los bifosfonatos orales.

Nosotros hemos tratado 20 casos, todos ellos con afectación moderada o grave tipos I, III, y IV. Utilizamos el pamidronato intravenoso a las dosis descritas por Glorieux¹⁶. En todos los casos obtuvimos una disminución del número de fracturas y del dolor lumbar. En las densitometrías de control se observó un aumento de los valores de la DMO en raquis lumbar. En los controles radiográficos también encontramos resultados positivos realizando mediciones de la cortical del 2° metacarpiano de la mano izquierda y de la altura de la primera vértebra lumbar (fig. 3). En los pacientes que presentaban colapsos vertebrales, estos mejoraron radiográficamente con el tratamiento (fig. 4).

En los controles radiográficos de los niños tratados se pueden observar las líneas cebras, que corresponden a líneas densas metafisarias paralelas a la placa de crecimiento (fig. 5). Cada línea corresponde a un ciclo de tratamiento. Se forman a partir del cartílago calcificado que no se reabsorbe por la acción de los BF y hueso calcificado²¹. Estas líneas se van alejando de la placa de crecimiento con el tiempo, demostrando que el crecimiento de los huesos no se detiene a pesar del tratamiento.

Displasia fibrosa

La displasia fibrosa es una lesión ósea benigna, poco frecuente con un amplio espectro de afectación, en la que la médula ósea normal está reemplazada por tejido fibroso, conduciendo a una mayor fragilidad ósea³⁶.

Si la lesión es única se denomina displasia fibrosa monostótica, si afecta a varios huesos se denomina poliostótica, y si además se une a la presencia de manchas cutáneas café con leche y alguna alteración endocrina como pubertad precoz, hipertiroidismo, exceso de hormona de crecimiento osteomalacia, entonces se conoce como síndrome de Mc-Cune-Albright³⁶.

Su etiología es una mutación de la activación somática de la subunidad α de la proteína GS ($GS\alpha$). El gen que codifica esta proteína se localiza en el cromosoma 20q13³⁷.

La clínica comprende dolor, fracturas patológicas y deformidades, por lo tanto, los objetivos del tratamiento son la prevención de las deformidades y la prevención de las fracturas patológicas. Para ello utilizamos la cirugía, siendo los implantes intramedulares los de elección³⁶.

Dentro del tratamiento médico, se han utilizado los bifosfonatos con resultados variables. Las series más largas son las publicadas por el grupo de Chapulart et al³⁸ y el de Plotkin et al³⁹. Chapulart et al publican una serie de 58 pacientes, de los que 17 eran menores de 18 años, con displasia fibrosa y tratados con pamidronato intravenoso y obtienen una disminución significativa del dolor en todos los casos que estaba presente, una disminución significativa de los marcadores bioquímicos de recambio óseo y en el 50% de los pacientes se observó una mejoría radiológica de las lesiones óseas con un aumento de la cortical y del relleno de las áreas líticas³⁸. El grupo de Chapulart et al recoge 18 niños con displasia fibrosa poliostótica, también tratados con pamidronato iv a las mismas dosis. Estos

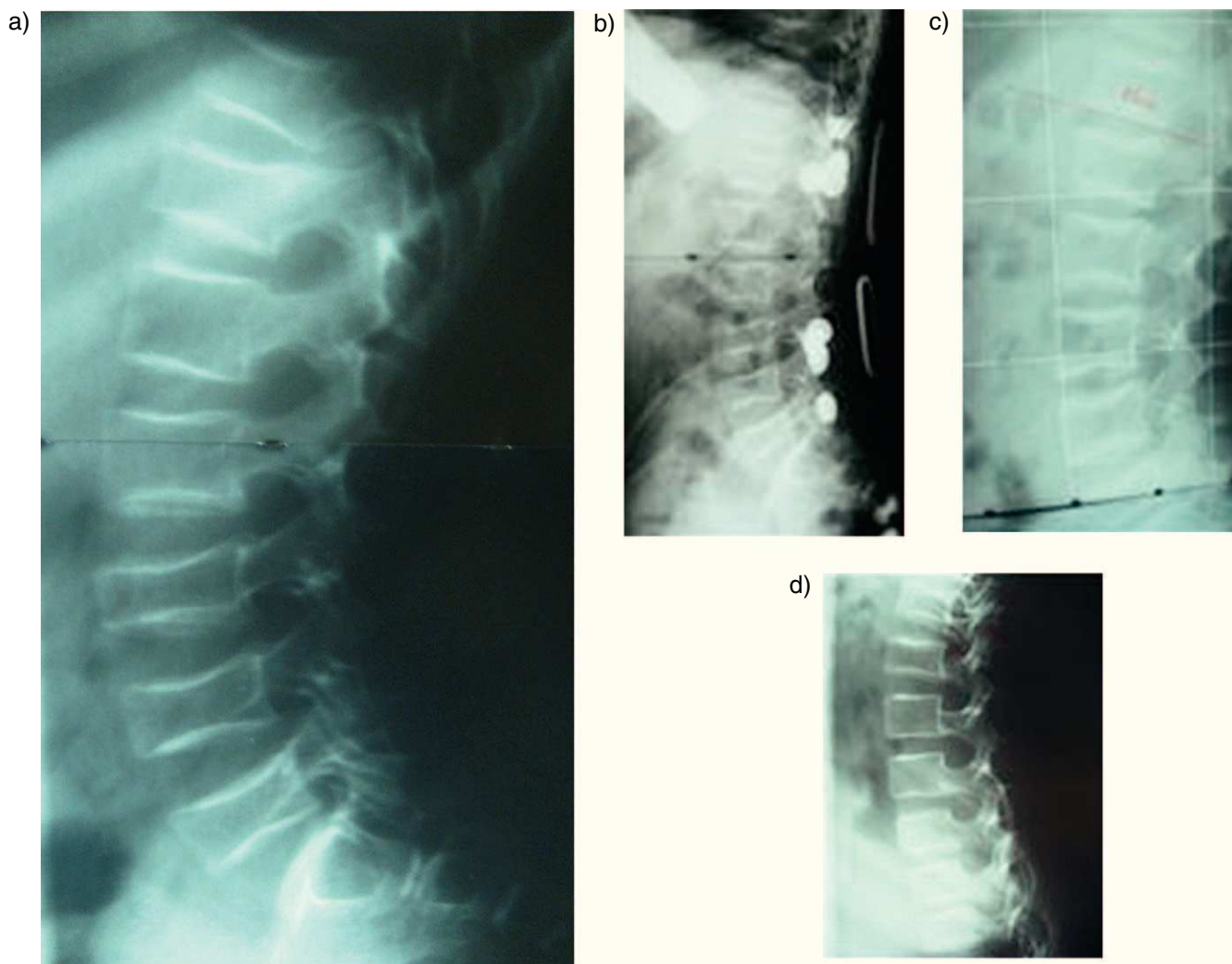


Figura 4 Imágenes radiográficas de raquis lumbar de una niña con osteogénesis imperfecta y múltiples acuñamientos vertebrales donde se observa la recuperación de la morfología y altura de los cuerpos vertebrales tras el tratamiento con bifosfonatos.

autores también observan una disminución significativa del dolor óseo y de los marcadores bioquímicos, pero no encuentran mejoras radiológicas³⁹.

Por lo tanto, parece que el alivio del dolor es el beneficio más obvio de este tratamiento y la mayoría de los autores justifican esta indicación³⁷. La disminución de los marcadores bioquímicos que se observa es difícil de interpretar, y hay algunos autores que piensan que se produce a expensas del hueso sano que también se ve afectado por los bifosfonatos³⁷.

Nuestra experiencia en esta patología es pequeña. Hemos tratado dos niños afectados de displasia fibrosa poliostótica. En todos ellos se observó una disminución subjetiva del dolor y una disminución de los marcadores bioquímicos de reabsorción. A nivel radiográfico, sólo en un caso pudimos observar un engrosamiento de la cortical.

Osteoporosis secundaria a inmovilización en enfermedades neuromusculares

Sabemos que la incidencia de fracturas patológicas en los niños afectados de enfermedades neuromusculares es de un

5-40%⁴⁰. La localización más frecuente de estas fracturas es a nivel de los huesos largos, sobre todo en el fémur^{40,41}.

Estas se producen ante mínimos traumatismos o por estrés debido a una sobrecarga mecánica asociada a alteraciones de la marcha, que presentan estos pacientes. Pero además existen otros factores asociados como la tendencia a la caída, un pobre equilibrio, rigidez articular, alteraciones de la marcha y las manipulaciones durante la fisioterapia, aseo personal e incluso por maltrato⁴⁰.

Existen muchos factores que colaboran a la baja DMO que presentan estos pacientes como factores mecánicos debido a que muchos de ellos no caminan y a las inmovilizaciones a las que se les somete tras procedimientos quirúrgicos, nutricionales, ya que estos pacientes suelen presentar dificultad para alimentarse, muchos de ellos reciben nutrición parenteral, presentan reflujo gastro-esofágico, problemas de inapetencia, insuficiente aporte de calcio y vitamina D en la dieta, y otros como el sobrepeso.

Pero además, también existen factores intrínsecos que favorecen la baja DMO como trastornos hormonales, suelen ser niños con bajo peso al nacimiento, que además experimentan menor crecimiento y muchos presentan



Figura 5 Imágenes radiográficas de dos niños con OI tratados con bifosfonatos donde se pueden observar las líneas cebras en la zona metafisaria de los huesos largos; a: niño con afectación moderada, y b: niño con afectación grave.

factores genéticos asociados a la enfermedad neurológica que presenta. Otros factores como la baja exposición solar o tratamiento médicos con antiepilépticos y corticoides también colaboran a la osteoporosis de estos pacientes^{14,41}.

Nuestra actitud como cirujanos ortopédicos será corregir aquellos factores que dependen de nosotros como los desequilibrios, en un solo acto quirúrgico, inmovilizar el tiempo imprescindible, recomendar actividad física regular y especialmente ejercicios en carga, y favorecer la carga precoz post-cirugía. Además, deberemos recomendar la corrección de los problemas nutricionales, asegurando que estos niños tengan una ingesta adecuada de Ca (1.200-1.500 mg/día) y vitamina D (400 U), que se favorezca la exposición solar y que se utilicen antiepilépticos con menor impacto en DMO⁴¹.

Hoy en día sólo existen dos tratamientos que hayan demostrado, de forma significativa, un aumento de la DMO en este tipo de pacientes y son la fisioterapia con ejercicios de carga⁴² y el uso de bifosfonatos⁴³.

Como ocurre en el resto de indicaciones que estamos repasando, el BF de elección, dosis, frecuencia, forma de administración y efectos a largo plazo siguen siendo desconocidos^{41,44}.

Nuestra experiencia es limitada, habiendo tratado 5 casos de niños con afectación grave, no deambulantes GMFCS (*Gross Motor Function Classification System*) tipos IV y V con resultados muy buenos, al disminuir el número de fracturas y facilitando la fisioterapia y el manejo diario de estos pacientes. En todos ellos se consiguió un aumento de la DMO, del grosor de la cortical del 2º metacarpiano de la mano izquierda y de la altura de la primera vértebra lumbar.

Osteoporosis secundaria a corticoides

Durante los últimos años ha aumentado la supervivencia de niños con enfermedades crónicas cuyo tratamiento se basa

en gran medida en la utilización de corticoides como son las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide juvenil), pulmonares, renales y procesos neoplásicos como la leucemia linfocítica aguda^{13,14}.

En estos pacientes, la causa de la osteoporosis no sólo es la utilización de los corticoides en su tratamiento, si no que es un mecanismo multifactorial; suelen ser procesos crónicos que cursan con una disminución de la formación y un aumento de la reabsorción ósea. Además, estos niños tienen una disminución de la movilidad, mala nutrición y anomalías hormonales¹³. También se ha descrito que las citocinas inflamatorias que se producen en muchos de estos procesos favorecen la disminución de la DMO¹³.

En estos pacientes las fracturas más frecuentes son las vertebrales^{13,14}.

Las indicaciones para la utilización del tratamiento con BF suelen ser el colapso vertebral o el dolor óseo crónico en pacientes con DMO baja¹³.

Otras patologías

Enfermedad de Perthes

De forma experimental se están utilizando el tratamiento con BF para mantener la morfología de la cabeza femoral. El grupo de Little ha creado modelos de necrosis avascular en cabezas femoral de ratas y han observado como el tratamiento con zolendronato durante 6 semanas es capaz de conservar la arquitectura de la cabeza femoral en comparación con el grupo no tratado⁴⁵. Kim et al, han creado un modelo experimental en cabeza de fémur de cerdos con fisas abiertas y han observado que tras producir una necrosis isquémica la arquitectura de la cabeza femoral se conseguía mantener con el tratamiento con ibandronato⁴⁶.

Alargamientos óseos por distracción-osteogénesis

La distracción osteogénesis es una técnica efectiva utilizada para el tratamiento de dismetrías congénitas y postraumáticas. En esta técnica un hueso largo se separa por corticotomía y se somete a distracción lenta utilizando un fijador externo. El gap de distracción se va rellenando por nuevo hueso formado durante la distracción y después éste se remodela formándose la cortical. Se han intentado distintos procedimientos para aumentar el proceso anabólico como factores de crecimiento y proteína morfogenética. Pero también se pueden utilizar agentes catabólicos como los BF para alterar el recambio óseo a favor de la formación ósea.

Varios grupos de trabajo han estudiado el efecto de distintos BF, como el alendronato^{47,48}, pamidronato⁴⁹ y zoledronato⁵⁰ en modelos de alargamiento por distracción osteogénesis en conejos inmaduros esqueléticamente.

Little et al examinan el efecto del pamidronato iv en la distracción osteogénesis de conejos inmaduros, observan que se produce un aumento de la DMO en el hueso formado. El estudio histológico demuestra un aumento en la formación de hueso y una disminución de la reabsorción⁴⁹. Omi et al estudian el efecto del alendronato en un modelo de distracción osteogénesis en conejos, y parece que al aumentar la DMO mejora la formación ósea⁴⁸.

Estos autores demuestran que durante la distracción osteogénesis se produce un aumento del recambio óseo, tanto de la formación como de la reabsorción ósea. Los BF disminuyen la reabsorción, aumentando la mineralización y las propiedades mecánicas, consiguiendo con ello acortar el proceso de alargamiento⁴⁷⁻⁵⁰.

Efectos secundarios

Hay que tener en cuenta, que hoy en día no existe ninguna indicación aprobada para la utilización de los BF en niños para ninguna de las patologías anteriormente citadas, por ello siempre deberemos obtener un consentimiento para la utilización de medicación de uso compasivo y deberemos informar a los padres de esta circunstancia.

Como efectos secundarios de los BF en los niños a corto plazo se ha descrito la reacción de fase aguda que se produce tras la primera administración intravenosa del fármaco y que se parece a un cuadro gripal. El cuadro es autolimitado, no es necesario interrumpir el tratamiento y se trata con antitérmicos^{16-24,26,27,30}.

Más difícil es hablar de los efectos secundarios a largo plazo, ya que la experiencia de estos fármacos no es muy larga en el tiempo. Aunque es conocido que los bifosfonatos tienen un efecto acumulativo y permanecen fuertemente unidos al hueso durante mucho tiempo tras la interrupción del tratamiento, parece que tras 10 años de utilización de estos fármacos, podemos afirmar que los BF no alteran la consolidación de las fracturas, no afectan a las fisis, no disminuyen la tasa de crecimiento, ni afectan al inicio de la pubertad¹³. Los estudios histológicos no han revelado alteraciones de la estructura ni de la celularidad del hueso, sólo una disminución de la reabsorción^{16,21,23,27}.

En animales se ha observado el paso a través de la placenta⁵¹. Los BF tiene un peso molecular bajo, por lo que pasan fácilmente a través de la placenta. En el feto

en desarrollo, el recambio óseo es muy rápido, por lo que cualquier agente que interfiera en la formación ósea puede interferir en la reabsorción o mineralización. Se han realizado estudios en ratas y se ha observado que el alendronato atraviesa la placenta y se acumula en el esqueleto del feto aumentando la masa ósea, probablemente al disminuir la reabsorción ósea, afectando al crecimiento óseo y disminuyendo el crecimiento global del feto. Algunos autores llaman la atención sobre el riesgo de dar estas drogas en las mujeres en edad fértil y que deben interrumpir el tratamiento mucho tiempo antes de planificar un embarazo, porque los BF permanecen durante mucho tiempo en el hueso^{13,51}.

Por el contrario, en la literatura han ido apareciendo descripción de casos de niñas en tratamiento con BF afectas de OI o displasia fibrosa que al llegar a la edad fértil han dado a luz y los niños nacidos no han tenido complicaciones e incluso en los casos de OI ha sido beneficioso para ellos^{52,53}. Pero hay que tener en cuenta, que estos sólo son casos anecdóticos y aún deberemos esperar algunos años para conocer mejor la seguridad de estos fármacos.

Otro efecto secundario a largo plazo descrito es la aparición de un cuadro parecido a la osteopetrosis por el exceso de supresión de la reabsorción ósea. Whyte describe el caso de un niño, que tras ser tratado con pamidronato, a una dosis 4 veces la recomendada, durante tres años desarrolló un cuadro de osteopetrosis inducida por BF, pero la indicación de este fármaco en este paciente no está muy clara, parece que el niño no tenía una alteración del metabolismo óseo y que las dosis administradas eran mucho mayores que las utilizadas normalmente, y probablemente se produjo una supresión de la reabsorción mucho mayor que en los casos bien tratados y a las dosis correctas⁵⁴. Estos autores están estudiando si hay algún factor predisponente para sufrir complicaciones por una excesiva supresión de la reabsorción causada por el tratamiento con BF, como lo ocurrido en el caso del niño que describen, para ello utilizan biopsias óseas, micro TC y marcadores óseos.

Aunque se ha descrito, la necrosis mandibular asociada por BF en adultos, no se ha publicado ningún caso en niños. Hay autores que han realizado revisiones para evaluar esta posible complicación y no han encontrado ningún caso en niños tratados con pamidronato y zoledronato intravenoso durante una media de 6 años e incluso en aquellos que han recibido tratamientos dentales invasivos⁵⁵.

Conclusiones

Los bifosfonatos son fármacos capaces de modificar el metabolismo óseo y los podemos emplear cuando hay un aumento de la reabsorción. Son fármacos seguros en los niños a corto plazo, pero habrá que esperar a conocer su repercusión a largo plazo. Son útiles en patologías pediátricas que cursan con un aumento de la fragilidad ósea, obteniéndose los mejores resultados en la OI grave. Se recomienda su uso en centros especializados con experiencia en la utilización de este tipo de fármacos.

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en el mismo. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia V.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Russell RGG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanism of action and clinical uses. *Osteoporos Int.* 1999; Suppl 2:S66–80.
- Fleish H. Bisphosphonates: mechanism of action. *Endocr Rev.* 1998;19:80–100.
- McCloskey EV, Yates AJP, Beneton MNC, Galloway J, Harris S, Kanis JA. Comparative effects of intravenous disphosphonates on calcium and skeletal metabolism in man. *Bone.* 1987;8 Suppl1:S35–41.
- Morris CD, Einhorn TA. Bisphosphonates in orthopaedic surgery. Current concepts review. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87-A:1609–18.
- Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Review Bone.* 2006;38:613–6.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. IX: Summary of Meta-Analysis of Therapies for Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Reviews.* 2002;23:570–8.
- Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A Randomized clinical study. *J Bone Joint Surg.* 2005;87-A:2155–9.
- Shanbhag AS. Uso de los bisfosfonatos para mejorar la duración de las prótesis articulares totales. *J Am Acad Orthop Surg (Ed Esp).* 2006;5:239–49.
- Tse LF, Wong KC, Kumta SM, Huang L, Chow TC, Griffith JF. Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: a case-control study. *Bone.* 2008;42:68–73.
- Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646–650.
- World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis; Report of WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1–129.
- Klein GL, Fitzpatrick LA, Langman CB, Beck TJ, Carpenter TO, Gilsanz V, et al. The state of pediatric bone: summary of the ASBMR pediatric bone initiative. *JBMR.* 2005;20:2075–81.
- Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone.* 2007;41:486–95.
- Tortolani PJ, McCarthy EF, Sponseller PD. Bone Mineral Density Deficiency in Children. *J Am Acad Orthop Surg.* 2002;10:57–66.
- Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L, Engelbert RH, Henderson RC, Munns C, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 pediatric official positions. *J Clin Densitom.* 2008;11:22–8.
- Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonates treatment in osteogenesis imperfecta: Wich drug, for whom, for how long? *Annals of Medicine.* 2005;37:295–302.
- 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;339:947–52.
- Aström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment of infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child.* 2007;92:332–8.
- Bajpai A, Kabra M, Gupta N, Sharda S, Ghosh M. Intravenous pamidronate therapy in osteogenesis imperfecta: response to treatment and factors influencing outcome. *J Pediatr Orthop.* 2007;27:225–7.
- Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B.* 2003;12:77–87.
- Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics.* 2007;119 Suppl2:S163–165.
- Castillo H, Samson-Fang L. American Academy for cerebral palsy and developmental medicine treatment outcomes committee review panel. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an ACPDM systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008;51:17–29.
- Shapiro JR, Sponseller PD. Osteogenesis imperfect: questions and answers. *Current opinion in Pediatrics.* 2009;21:709–16.
- Di Meglio LA, Ford L, McClintock, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2004;35:1038–45.
- DiMeglio La, Peacock M. Two-year trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *JBMR.* 2006;21:132–40.
- Land C, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta type VI in childhood and adolescence: effects of cyclical intravenous pamidronate treatment. *Bone.* 2007;40:638–44.
- Munns CFJ, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of Intravenous Pamidronate treatment in infants with Osteogenesis Imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1235–43.
- Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Issue 4. Art. No.: CD005088. DOI: 10.1002/14651858. CD005088.pub.2.
- Ward KA, Adams JE, Freemont TJ, Mughal MZ. Can bisphosphonate treatment be stopped in a growing child with skeletal fragility? *Osteoporos Int.* 2007;18:1137–40.
- Glorieux FH, Plotkin H, Chiodo III J, Pak J, Zelenakas K, Luchi M. A randomized, open-label, comparison of zoledronic acid and pamidronate treatment in children with severe osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2005;36:S81.
- Panigrabi I, Das RR, Sharda S, Marwaha RK, Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:451–5.
- Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Park MS, Park YK. Efficacy of Oral Alendronate in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2005;25:607–12.
- Kok DH, Sackers RJ, Janse AJ, Pruijjs HE, Verbout AJ, Castelein RM, et al. Quality of life in children with osteogenesis imperfecta treated with oral bisphosphonates (Olpadronate): a 2-year randomized placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2007;166:1155–61.
- Land C, Rauch F, Glorieux FH. Cyclical Intravenous Pamidronate Treatment Affects Metaphyseal Modeling in Growing

- Patients With Osteogenesis Imperfecta. *J Bone Mineral Res.* 2006;21:374–9.
35. Glorieux FH. Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what? *Horm Res.* 2007;68 Suppl:S8–11.
 36. Leet AI, Collins MT. Current approach to fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *J Child Orthop.* 2007;1:3–7.
 37. Glorieux FH, Rauch F. Medical therapy of children with fibrous dysplasia. *J Bone Miner Res.* 2006;21(Supl2):S110–113.
 38. Chapurlat RD, Huguency P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone.* 2004;35:235–42.
 39. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4569–75.
 40. Brunner R, Doderlein L. Pathological fractures in patients with Cerebral Palsy. Brunner R, Doderlein L. *J Ped Orthop.* 1996;5-B:232–8.
 41. Sholas MG, Tann B, Gaebler-Spira D. Oral bisphosphonates to treat disuse osteopenia in children with disabilities. A case series *J pediatr Orthop.* 2005;25:326–31.
 42. Chad KE, Bailey DA, McKay HA, Zello GA, Snyder RE. The effect of a weight-bearing physical activity program on bone mineral content and estimated volumetric density in children with spastic cerebral palsy. *J Pediatrics.* 1999;135:115–7.
 43. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH, Miller F, Harcke HT, Bachrach SJ. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatrics.* 2002;141:644–51.
 44. Hough JP, Boyd RN, Keating JL. Systematic review of interventions for low bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatrics.* 2010;125:670–8.
 45. Little DG, Peat RA, McEvoy A, Eilliams PR, Smith EJ, Baldock PA. Zolendronic acid treatment in retention of femoral head structure after traumatic osteonecrosis in young wistar rats. *J Bone Miner Res.* 2003;18:2016–22.
 46. Kim HKW, Randall TS, Bian H, Jenkins J, Garces A, Bauss F. Ibandronate for prevention of femoral head deformity after ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in immature pigs. *J Bone Joint Surg.* 2005;87-A:550–7.
 47. Abbaspour A, Takahashi M, Sairyo K, Takata S, Yukata K, Inui A, et al. Optimal increase in bone mass by continuous local infusion of alendronate during distraction osteogenesis in rabbits. *Bone.* 2009;44:917–23.
 48. Omi H, Kusumi T, Kijima H, Toh S. Locally administered low-dose alendronate increases bone mineral density during distraction osteogenesis in a rabbit model. *Journal of Bone and Joint Surgery.* 2007;89-B:984–8.
 49. Little DG, Cornell MS, Briody J, Cowell CT, Arbuckle S, Cooke-Yarborough CM. Intravenous pamidronate reduces osteoporosis and improves formation of the regenerate during distraction osteogenesis. A study in immature rabbits. *J Bone Joint Surg.* 2001;83-B:1069–74.
 50. Little DG, Smith NC, Williams PR, Briody JN, Bilston LE, Smith EJ, et al. Zolendronic acid prevents osteopenia and increases bone strength in a rabbit model of distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1300–7.
 51. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeleton ossification and mineralization in rats. *Teratology.* 1999;60:68–73.
 52. Munns CF, Rauch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1742–5.
 53. Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of four cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2017–20.
 54. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med.* 2003;349:457–63.
 55. Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:863–7.