

ORIGINAL

Efectos agudos y a largo plazo del tratamiento con zolendronato en pacientes adultos con osteogénesis imperfecta. Estudio español observacional con 5 años de seguimiento



Isabel Pavón de Paz*, José Antonio Rosado Sierra, Carmen Pérez Blanco, Naiara Modroño Móstoles, Guadalupe Guijarro de Armas y Cristina Navea Aguilera

Sección de Endocrinología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

Recibido el 21 de marzo de 2018; aceptado el 22 de mayo de 2018
Disponibile en Internet el 1 de agosto de 2018

PALABRAS CLAVE

Osteogénesis imperfecta;
Tratamiento;
Adultos;
Zolendronato;
Densidad mineral ósea

Resumen La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad genética que cursa con baja densidad mineral y fragilidad ósea. Varios trabajos han demostrado la eficacia de los bisfosfonatos para mejorar la densidad mineral ósea (DMO). El objetivo de este estudio es evaluar la evolución de la DMO y parámetros bioquímicos de metabolismo óseo, en pacientes adultos con OI tratados con ácido zoledrónico intravenoso (iv) durante un periodo medio de 5 años, así como valorar la seguridad de dicho tratamiento.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo, observacional en pacientes adultos con OI con osteoporosis u osteopenia, con T-score < -2, a los que se administró ácido zoledrónico (4 mg iv) cada 6 meses durante 3 años y posteriormente de forma anual. Se registraron a las 24 y 48 h los cambios agudos en calcio, fósforo, creatinina y hemograma así como los efectos secundarios tras la infusión. Se realizó densitometría basal y cada año. Se determinaron basal y anualmente calcio, fósforo, paratohormona (PTHi), 25OH-vitamina D y marcadores de remodelado óseo (fosfatasa alcalina ósea, β -cross-lap y deoxipiridolina en orina).

Se registraron las nuevas fracturas.

Resultados: Se trataron 20 pacientes, 6 hombres y 14 mujeres con una mediana de seguimiento de 5 años. Los niveles de calcio y las plaquetas disminuyeron significativamente a las 24 y 48 h tras la primera infusión. El recuento de hematíes disminuyó a las 24 h. Estos cambios no fueron clínicamente relevantes. Siete pacientes presentaron un cuadro pseudogripal tras la primera dosis. La DMO medida en columna lumbar mostró un aumento significativo (6,7%) a los 12 meses de seguimiento ($0,741 \pm 0,178$ vs. $0,791 \pm 0,140$ g/cm²; $p=0,003$) así como a los tres (5,7%) y 5 años (9%) de seguimiento. En cuello femoral se evidenció incremento significativo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pavonisa@yahoo.es (I. Pavón de Paz).

de la DMO a los 3 años (11,1%): $0,648 \pm 0,148$ vs. $0,720 \pm 0,138$ g/cm²; $p=0,01$. En cadera total el incremento (10,1%) resultó significativo a los 3 años de tratamiento ($0,706 \pm 0,118$ vs. $0,720 \pm 0,138$; $p=0,01$). No se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de calcio y 25OH-vitamina D largo del seguimiento, el fósforo disminuyó significativamente al año y PTHi aumentó a los 3 años. β -cross-lap disminuyó al año de tratamiento. Solo un paciente ha presentado nuevas fracturas.

Conclusiones: El ácido zoledrónico es un tratamiento cómodo, seguro y eficaz para mejorar la DMO en pacientes adultos con OI.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Osteogenesis imperfecta;
Treatment;
Adults;
Zoledronic acid;
Bone mineral density

Acute and long-term effects of zoledronate in adult patients with osteogenesis imperfecta. An observational Spanish study with five years of follow-up

Abstract Osteogenesis imperfecta (OI) is an inherited disorder that causes low mineral density and bone fragility. Previous studies have shown the efficacy of bisphosphonates to increase bone mineral density (BMD). This study assessed changes over time in BMD and biochemical markers of bone metabolism in adult patients with osteogenesis imperfecta treated with intravenous zoledronic acid and the safety of this treatment.

Patients and methods: A prospective, observational study in patients with OI, osteoporosis or osteopenia (T score < -2) who were administered zoledronic acid infusions (4 mg IV) every 6 months for three years and annually thereafter. Densitometry was performed annually. Acute changes in complete blood count and calcium, phosphate, and creatinine levels, as well as side effects of the infusion, were recorded 24 and 48 h after treatment. Calcium, phosphate, parathyroid hormone (iPTH), 25OH-vitamin D and bone turnover markers (bone alkaline phosphatase, β -crosslaps and urinary deoxypyridinoline) were measured at baseline and every 12 months. Adverse events and new fractures were recorded.

Results: Twenty patients (6 men and 14 women) were treated. Median follow-up time was five years. Calcium levels and platelet counts significantly decreased 24 and 48 hours after the first infusion, and the red blood cell count decreased at 24 hours. These changes were not clinically relevant. Seven patients experienced a flu-like episode after the first dose. Treatment induced significant increases in BMD in the lumbar spine (6.7%) after 12 months of follow-up (0.791 ± 0.178 vs. 0.791 ± 0.140 g/cm², $p=.003$) and at three (5.7%) and five years (9%) of follow-up. Femoral neck BMD significantly increased after 3 years (11.1%): 0.648 ± 0.148 vs. 0.720 ± 0.138 g/cm²; $p=.01$. In total hip, increase in BMD (10.1%) was significant after three years of treatment (0.706 ± 0.118 vs. 0.720 ± 0.138 , $p=.01$). There were no significant differences in calcium and 25OH-vitamin D levels during follow-up, phosphorus significantly decreased after one year, and iPTH increased at three years. β -crosslaps decreased after one year of treatment. Only one patient sustained new fractures.

Conclusions: Zoledronic acid is a convenient, safe, and effective treatment that increases BMD in adult patients with OI.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una patología poco frecuente y muy heterogénea desde el punto de vista clínico y genético. Es debida a la mutación de genes que intervienen en la formación del colágeno tipo 1, la principal proteína estructural de la piel y el hueso. Afecta a uno de cada 15.000-20.000 nacidos vivos y aunque su característica principal y común es la fragilidad ósea, se han descrito varios tipos en función de sus características clínicas, radiológicas y genéticas¹⁻³. Generalmente la OI es causada por mutaciones heterocigotas en los genes que codifican para las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del procolágeno tipo 1 (genes *COL1A1* y *COL1A2*)

con herencia autosómica dominante aunque también se han identificado otros genes implicados¹⁻⁴.

La alta incidencia de dolor óseo, fracturas y deformidades óseas progresivas obliga a plantear tratamiento farmacológico aunque no está claramente establecido cuál debe ser el tratamiento de elección en estos casos. Dado que la mayor parte de estos pacientes presentan osteoporosis o baja densidad mineral ósea (DMO), con aumento del remodelado óseo, parece lógico plantear el tratamiento farmacológico antirreabsortivo. Los bifosfonatos han sido los fármacos más utilizados hasta el momento y varios estudios han mostrado sus efectos favorables, tanto cuando se administran por vía oral como intravenosa (iv), sobre la DMO, los

parámetros de remodelado óseo e incluso la histomorfometría, por lo que estos fármacos se consideran hoy en día la terapia de elección para el tratamiento de pacientes adultos con OI y baja DMO, aunque faltan datos concluyentes sobre su efecto en la prevención de fracturas⁵⁻⁸.

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos, tanto agudos como a largo plazo (evolución de la DMO y parámetros bioquímicos de remodelado y metabolismo óseo) del tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes adultos con diagnóstico de OI, así como su seguridad.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional, prospectivo en el que se incluyeron pacientes adultos diagnosticados de OI (tipos I, III o IV) en base a sus características clínicas y su historia familiar y de fracturas. Se evaluó en cada caso la presencia de escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta, talla baja, cifoescoliosis u otras deformidades óseas e hipoacusia confirmada por audiometría para clasificación del tipo de OI.

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 17 años.
- Estudio densitométrico con T score a nivel de columna lumbar y/o fémur total < -2 .
- Estudio hormonal que descartara otras causas de osteoporosis (hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo, déficit de hormona de crecimiento (GH), hipogonadismo e hipercortisolismo).
- Que firmaran un documento de consentimiento informado ante testigo, tramitándose la solicitud del fármaco (ácido zoledrónico) para uso compasivo, que fue aceptado en cada caso por las autoridades competentes.

Criterios de exclusión

- Deseo genésico en mujeres (a las mujeres premenopáusicas se les insistió en la toma de medidas anticonceptivas).
- Fracturas en periodo de consolidación.
- Insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml /min.
- Enfermedad concomitante grave.

Administración del tratamiento

Se les administró ácido zoledrónico (4 mg, diluido en suero salino 0,9%, iv en infusión continua durante al menos 15 min) cada 6 meses durante los 3 primeros años, pasando después a dosis anuales forzando la ingesta hídrica durante las h previas y posteriores a la administración del fármaco. Todos los pacientes recibieron suplementos diarios de calcio (500-1000 mg) y vitamina D (400-800 UI).

Se registraron tratamientos antirreabsortivos previos.

Densitometría

Se realizó densitometría radiológica de doble energía previa al inicio del tratamiento y posteriormente de forma anual con densitómetro HOLOGIC en fémur (coeficiente de

variación 1,72%) y/o columna lumbar (L2-L4) (coeficiente de variación 1,37%). La medida de la DMO se expresa en gramos/cm². En los pacientes portadores de prótesis femorales bilaterales solo pudo medirse DMO a nivel lumbar. En los paciente que habían sido intervenidos por deformidades de columna, con implante de material metálico, únicamente se midió la DMO en cadera.

Parámetros bioquímicos

Se determinaron de forma basal y posteriormente cada 12 meses, calcio total, fósforo, PTHi (inmunoanálisis de quimioluminiscencia, SIEMENS®), 25OH-vitamina D (inmunoanálisis de quimioluminiscencia, SIEMENS®), fosfatasa alcalina ósea (electroinmunoanálisis, SIEMENS®), β -cross-laps (electroquimioluminiscencia, SIEMENS®) y hemograma en ayunas antes de la infusión del fármaco, así como deoxipiridolina (quimioluminiscencia, SIEMENS®) en la segunda muestra de orina de la mañana. Asimismo 24 y 48 h tras la 1.ª infusión se realizó analítica de control con calcio total, creatinina, fósforo y hemograma en ayunas.

Seguridad

Además de los parámetros analíticos se registraron los *efectos secundarios* clínicos en las primeras 48 h tras las primeras infusiones del fármaco: presencia de fiebre o febrícula, cefalea, astenia y dolores musculares o osteoarticulares (síndrome pseudogripal), náuseas u otros síntomas gastrointestinales o molestias oculares.

Se registraron las *nuevas fracturas* durante el seguimiento.

Estudio estadístico

Los resultados se muestran como media \pm desviación estándar. En la comparación de los valores se utilizó el test estadístico t de Student para muestras pareadas, previa comprobación del supuesto de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk. En caso de no cumplirse se utilizó el estadístico de Fisher-Pitman para muestras pareadas. Para evaluar la asociación entre el tratamiento previo con bifosfonatos y la presencia de síndrome pseudogripal se utilizó el test exacto de Fisher. Para evaluar la asociación entre el tratamiento previo con bifosfonatos con los valores de DMO durante el seguimiento se aplicó un modelo de regresión lineal utilizando como variable independiente el valor de DMO previo al inicio del tratamiento, la variable dependiente la DMO durante el seguimiento y la variable de ajuste el tratamiento previo con bifosfonatos. Se consideró significación estadística un valor de $p \leq 0,05$.

Se presentarán los datos de extensión de un estudio previo en el que se incluían 10 pacientes con periodo de seguimiento máximo de 36 meses⁹.

Resultados

Veinte pacientes (6 varones y 14 mujeres), con edades comprendidas entre 17 y 60 años, recibieron tratamiento. Sus características basales se muestran en la [tabla 1](#). Todas

Tabla 1 Características de los pacientes al inicio del tratamiento

Sexo (n/%)	
Masculino	6 (30)
Femenino	14 (70)
Tipo OI (n/%)	
Tipo 1	8 (40)
Tipo 3	5 (25)
Tipo 4	5 (25)
Desconocida	2 (10)
Edad (años) al inicio de tratamiento (media/DE)	35,2 (11,5)
Seguimiento (años) (mediana/RI)	5,5 (5,5)
Tratamiento previo con bifosfonatos (n/%)	13 (65)
DMO columna (g/cm²) (media/DE)	0,741 (0,178)
DMO cadera total (g/cm²) (media/DE)	0,665 (0,174)
DMO cuello femoral (g/cm²) (media/DE)	0,759 (0,159)

las mujeres, excepto una, eran premenopáusicas. Nueve pacientes habían recibido tratamiento previo con bifosfonatos orales. La mitad de los pacientes (n = 10) tienen un tiempo de seguimiento superior a 5 años.

Efectos agudos de la infusión de zolendronato

Los niveles de calcio total disminuyeron de manera significativa tanto a las 24 como a las 48 h de la primera infusión con respecto a los basales. En 3 pacientes (2 a las 24 y uno a las 48 h) se objetivaron niveles de calcemia inferiores a 8,5 mg/dl, con normalización espontánea en las siguientes 24 h. Ningún paciente desarrolló clínica de hipocalcemia. Los valores-recuento de hematíes a las 24 h y los de plaquetas a las 24 y 48 h descendieron significativamente, sin alcanzar en ningún paciente el límite inferior del rango de normalidad (tabla 2). En 7 pacientes apareció sintomatología compatible con síndrome pseudogripal, en 3 pacientes molestias gastrointestinales y en ningún caso molestias oculares tras la infusión. Los pacientes que habían sido tratados previamente con bifosfonatos tuvieron menos riesgo de presentar síndrome pseudogripal, siendo

esta diferencia estadísticamente significativa (OR: 13,7 IC 95%: 1,7-113, p = 0,02). Tras la segunda dosis presentaron sintomatología compatible con síndrome pseudogripal solo 3 pacientes, apareciendo únicamente en un paciente después de una tercera dosis.

Efectos a largo plazo del tratamiento con zolendronato

No se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de calcio ni de 25OH-vitamina D a lo largo del seguimiento. Los valores de fósforo disminuyeron de manera significativa al año de seguimiento, sin alcanzar el límite inferior de la normalidad (2,5 mg/dl) en ningún paciente. Los niveles de PTHi aumentaron a los 3 años de manera significativa (42,5 ± 7,4 vs. 32,7 ± 8 pg/ml; p = 0,05). Los niveles de β-cross-laps disminuyeron significativamente al año de seguimiento. No se evidenciaron cambios significativos en los valores de desoxipiridolina y fosfatasa alcalina ósea (tabla 3).

Los valores de DMO en columna lumbar mostraron un incremento medio del 6,7, 5,7 y 9% al año, 3 años y 5 años de tratamiento respectivamente, siendo los resultados estadísticamente significativos. Al analizar los valores de cadera total, se observó un incremento de DMO al año, 3 años y 5 años de tratamiento del 3, 10,1 y 11%, alcanzando solamente la significación estadística a los 3 años de tratamiento. Con respecto a la DMO medida en cuello femoral, se objetivó un incremento al año y 3 años de tratamiento del 1,2 y 11,1% respectivamente, siendo los resultados estadísticamente significativos tras 3 años de tratamiento. Al 5.º año de tratamiento se observa una tendencia, sin significación estadística, a la disminución de DMO (tabla 4 y fig. 1 a, b y c). El tratamiento previo con bifosfonatos no influyó en los resultados. Solo un paciente ha presentado nuevas fracturas durante el seguimiento tras un traumatismo grave.

Discusión

La mayoría de los pacientes adultos con OI tienen osteoporosis por varios motivos: no alcanzaron una masa ósea adecuada durante la infancia, han tenido periodos de inmovilización tras fracturas repetidas y además muchos de ellos han tenido o tienen una actividad física muy limitada. El estudio histomorfométrico óseo de estos pacientes muestra un aumento del remodelado óseo que puede ser también causa de pérdida de masa ósea. Se calcula que más del 25%

Tabla 2 Efectos bioquímicos agudos tras la administración de ácido zoledrónico iv

	n	BasalMedia (DE)	24 hMedia (DE)	p	n	BasalMedia (DE)	48 hMedia (DE)	p
Calcio (mg/dl)	19	9,4 (0,5)	9,2 (0,7)	0,01*	12	9,5 (0,5)	9,1 (0,5)	0,02
Fósforo (mg/dl)	19	3,9 (0,5)	3,8 (0,7)	0,13	11	4,2 (0,5)	4,2 (0,6)	0,82
Creatinina (mg/dl)	20	0,68 (0,1)	0,66 (0,1)	0,47	12	0,71 (0,1)	0,66 (0,1)	0,33
Hematíes (x10 ⁶ /mm ³)	20	6,729 (8,8)	6,525 (8,4)	0,01*	10	4,762 (0,4)	4,658 (0,5)	0,13
Leucocitos (mm ³)	20	7331 (1701)	7378 (2037)	0,85*	12	7954 (1687)	7708 (1423)	0,56
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	20	282,9 (81,9)	265,5 (76,1)	<0,001	12	279,3 (83,2)	258,8 (76,3)	<0,001

n : pacientes que intervienen en el análisis; p : t de Student para muestras pareadas.

* : test de aleatorización de Fisher-Pitmann.

Tabla 3 Efectos bioquímicos a largo plazo tras la administración de ácido zoledrónico iv

	n	Basal Media (DE)	1 año Media (DE)	p	n	Basal Media (DE)	3 años Media (DE)	p	n	Basal Media (DE)	5 años media(DE)	p
Calcio (mg/dl)	19	9,4 (0,5)	9,3 (0,5)	0,24	12	9,6 (0,5)	9,3 (0,5)	0,13	10	9,6 (0,5)	9,2 (0,5)	0,13
Fósforo (mg/dl)	19	3,9 (0,5)	3,6 (0,6)	0,02	12	4,1(0,5)	3,7(0,6)	0,15	10	4,0 (0,4)	3,7 (0,5)	0,25*
Vitamina D (ng/dl)	18	31,7 (22,8)	27,0 (15,9)	0,25	10	33,8 (24,0)	29,1 (15,7)	0,64	7	43,4 (31,1)	27 (3,8)	0,21
PTH (pg/ml)	18	33,3 (21,8)	32,8 (16,3)	0,91	11	32,7 (26,5)	42,5 (24,7)	0,05	7	26,8 (16,3)	41,1 (21,2)	0,15
Deoxipiridolina (nM/mM Cr)	16	8,0 (3,7)	7,8 (4,5)	0,85	9	6,83 (2,3)	9,3 (3,4)	0,09	4	6,4 (1,8)	6,4 (1,4)	1,0
FA ósea (ng/ml)	15	14,2 (12,0)	15,2 (13,9)	0,81*	7	8,6 (4,0)	9,1 (4,4)	0,82	4	8,9 (0,9)	10,3 (2,8)	0,29
β-cross-laps (ng/ml)	10	0,19 (0,15)	0,07 (0,06)	0,01	4	0,09 (0,07)	0,10 (0,07)	0,91	-	-	-	-

n : pacientes que intervienen en el análisis; p : t de Student para muestras pareadas.

* Test de aleatorización de Fisher-Pitmann.

Tabla 4 Efectos en la densidad mineral ósea a largo plazo tras la administración de ácido zoledrónico iv

	n	Basal Media (DE)	1 año Media (DE)	p	n	Basal Media (DE)	3 años Media (DE)	p	n	Basal Media (DE)	5 años Media (DE)	p
DMO columna (g/cm ²)	19	0,741(0,178)	0,791(0,140)	< 0,001*	12	0,760(0,130)	0,803(0,104)	0,02	10	0,758(0,142)	0,826(0,101)	0,02
DMO cadera total (g/cm ²)	11	0,724(0,134)	0,746(0,099)	0,40	7	0,706(0,118)	0,777(0,131)	0,01	6	0,725(0,117)	0,805(0,137)	0,14
DMO cuello femoral (g/cm ²)	17	0,652(0,170)	0,660(0,122)	0,74	12	0,648(0,148)	0,720(0,138)	0,01	10	0,635(0,159)	0,620(0,177)	0,64

n : pacientes que intervienen en el análisis; p : t de Student para muestras pareadas.

* : test de aleatorización de Fisher-Pitmann.

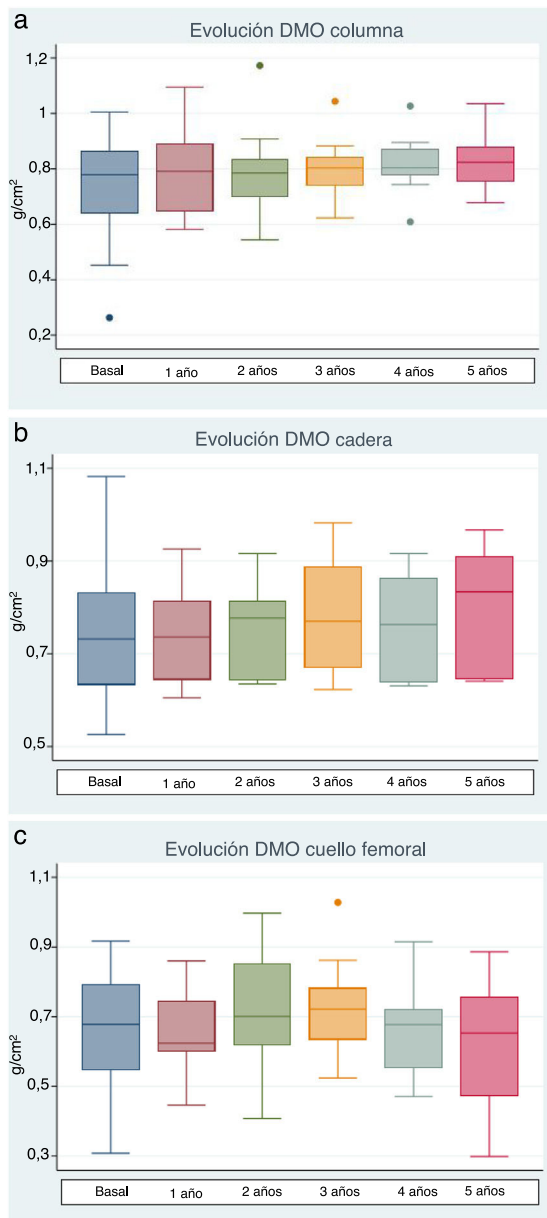


Figura 1 Evolución de la DMO. a) Columna. b) Cadera. c) Cuello femoral.

de las fracturas en pacientes con OI ocurren durante la edad adulta¹⁰.

El manejo de la OI debe ser multidisciplinar con el objetivo de mejorar la calidad de vida, la fortaleza muscular, la movilidad y la independencia del paciente y de reducir el dolor y el número de fracturas. Se plantean una serie de medidas generales como abandono del hábito tabáquico en los paciente fumadores, evitar el exceso de alcohol, realizar ejercicio físico moderado, según las circunstancias de cada paciente, al menos 30 min al día y/o fisioterapia, mantenimiento de un peso adecuado y aporte suficiente tanto de calcio como de vitamina D¹¹⁻¹³.

No está claramente establecido cuál debe ser el abordaje farmacológico de estos pacientes pero, debido al aumento del remodelado óseo que presentan, se plantean preferentemente los tratamientos antirresortivos.

Hasta ahora los fármacos más utilizados en los afectados de OI son los bifosfonatos, administrados tanto por vía oral como intravenosa. En niños se han mostrado eficaces para aumentar la DMO y algunos estudios han demostrado también efectos beneficiosos sobre el crecimiento, la talla final, la movilidad, la calidad de vida y posiblemente, sobre la incidencia de fracturas (aunque esto es aún objeto de controversia)¹⁴⁻¹⁹.

El ácido zoledrónico es un bifosfonato de 3.ª generación con una gran potencia (100-1000 veces superior a pamidronato), gran afinidad por el hueso y acción prolongada (de 6 a 12 meses en series de adultos)²⁰. Ha demostrado su eficacia en osteoporosis posmenopáusica y secundaria a enfermedades hematológicas, tratamiento con glucocorticoides, hipogonadismos y pacientes trasplantados, entre otros²¹⁻²⁵.

Recientemente se ha demostrado una eficacia y un perfil de seguridad del ácido zoledrónico similares a pamidronato en una serie de niños con OI^{18,19}. Sus efectos secundarios son similares a los descritos para otros bisfosfonatos de uso intravenoso²⁰. Los más frecuentes son reacciones de fase aguda en forma de cuadro pseudogripal con febrícula, astenia, cefalea o mialgias que aparecen en las primeras 24-72 h de la infusión y que desaparecen en menos de 3 días. El 35% de los pacientes de nuestro estudio presentaron alguno de estos síntomas en grado leve y 15% clínica gastrointestinal también leve. La frecuencia de aparición disminuye con las siguientes dosis. Como posible efecto secundario está descrita la hipocalcemia transitoria. Nosotros evidenciamos una disminución de los niveles de calcio a las 24 y 48 h de la primera infusión con recuperación espontánea. Tres pacientes presentaron hipocalcemia bioquímica leve sin repercusión clínica. Es de destacar que todos los pacientes recibieron tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, lo que posiblemente pudo minimizar este efecto hipocalcemiante. También se han descrito aumentos transitorios de la creatinina en un 1,2% de pacientes tratados con zoledronato²¹. En todos nuestros pacientes se forzó la ingesta hídrica pre- y postinfusión sin que se evidenciara deterioro de la función renal en ningún caso. Tampoco se objetivaron alteraciones relevantes en los recuentos hematológicos.

Los estudios sobre los efectos, a largo plazo, del tratamiento con bifosfonatos en adultos con OI son escasos y nuestro trabajo es el que, de los publicados hasta la fecha, muestra resultados con mayor tiempo de seguimiento. Como limitaciones se encuentran el pequeño tamaño muestral debido a la baja prevalencia de la enfermedad y el no disponer de grupo control. En nuestro trabajo hemos objetivado un aumento significativo de la DMO en columna lumbar al año del tratamiento que se mantiene a los 3 y 5 años, con incrementos de 6,7, 5,7 y 9% respectivamente. Al analizar la densidad mineral ósea a nivel de cadera total, también se demuestra mejoría con incrementos de 3, 10,1 y 11% al año, 3 y 5 años. Los resultados obtenidos a nivel de cuello femoral tras 5 años de tratamiento podrían ser explicados por el pequeño tamaño muestral.

En un estudio de Adami et al., 23 hombres y 23 mujeres premenopáusicas (tipos I, III y IV) fueron aleatorizados para recibir neridronato 100 mg iv cada 3 meses o placebo (ratio 2:1) durante un año. Ambos grupos recibieron tratamiento durante el segundo año. La media de la población del

estudio fue 35 años y la media del T-score de la columna lumbar era de -3.4. La DMO aumentó de forma significativa en el grupo de tratamiento comparado con el grupo control. Después de dos años, la DMO aumentó 6,4% en hombres y 7,5% en mujeres en el grupo de tratamiento, siendo significativamente menor la incidencia de fracturas²⁶. En un estudio de extensión a 3 años publicado recientemente por Viapiana et al. se trataron 114 pacientes objetivando efectos positivos de neridronato sobre la DMO y los marcadores de remodelado óseo con un perfil de seguridad adecuado. No fueron capaces de demostrar un efecto significativo sobre el riesgo de fracturas. El porcentaje de pacientes con fracturas no cambió, aunque el número de fracturas por paciente sí disminuyó significativamente²⁷. Nuestro estudio no estaba diseñado para valorar la influencia del tratamiento sobre las fracturas, aunque cabe señalar que solo un paciente ha presentado nueva fractura desde el inicio del tratamiento y en relación con un traumatismo grave.

En otro estudio observacional, 90 adultos con OI (tipos I, III y IV) fueron tratados con diferentes bifosfonatos: pamidronato iv (n=28), alendronato oral (n=10), risedronato oral (n=17) o no tratados (n=35) durante una media de 52 meses. Pudo constatarse un aumento significativo de DMO por año de tratamiento en todos los pacientes con OI tratados con pamidronato, pero solo en los tipo I de los tratados con bifosfonatos orales. La tasa de fracturas disminuyó únicamente en los tipos III y IV (los más graves) tratados con pamidronato²⁷.

Más recientemente, 60 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con alendronato 70 mg a la semana por vía oral o ácido zoledrónico 5 mg en infusión intravenosa anual (2:1) durante 2 años. Un total de 52 pacientes completaron el estudio. La DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera se elevó de forma equivalente en ambos grupos de tratamiento, 10,5%, 13,2% y 14,7% en el grupo de alendronato y 11,3%, 13,7% y 11,7% en el grupo de zoledrónico. En comparación con las tasas de fracturas previas, la incidencia de fracturas clínicas disminuyó significativamente en ambos grupos²⁸.

La experiencia con otros fármacos antirresorptivos como denoxumab es limitada a pequeñas series de casos de niños con OI tipo VI donde se presentan resultados prometedores^{29,30}. No existen publicaciones en relación con este tratamiento en pacientes adultos con OI.

En otro trabajo, utilizando tratamiento osteoanabólico con teriparatide, 79 pacientes adultos con OI fueron aleatorizados a recibir 20 µg de PTH recombinante o placebo durante 18 meses en un ensayo doble ciego. Los pacientes, particularmente aquellos con enfermedad más leve (tipo I), experimentaron un incremento de DMO (en columna lumbar $6,1 \pm 1,0\%$ vs. $2,8 \pm 1,0\%$; $p < 0,05$ y en cadera $2,6 \pm 1,0\%$ vs. $-2,4 \pm 1,0\%$; $p < 0,001$) pero no hubo diferencias en pacientes más graves afectados con los tipos III y IV³¹.

Conclusiones

El ácido zoledrónico es un fármaco cómodo y eficaz para el tratamiento de la osteoporosis en pacientes adultos con OI ya que induce un aumento de DMO significativo tanto a nivel lumbar como en cadera. Su perfil de seguridad es aceptable.

La dosis óptima, el intervalo entre dosis, la duración del tratamiento y la seguridad a largo plazo están por establecerse.

Son necesarios estudios con mayor número de pacientes y a largo plazo que permitan confirmar y contrastar nuestros hallazgos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Marini JC. Osteogenesis imperfecta: comprehensive management. *Adv Pediatr.* 1988;35:391-6.
2. Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BMC Pediatr.* 2004;4:16-21.
3. Prockop DJ, Kivirikko KI. Heritable diseases of collagen. *N Engl J Med.* 1984;311(6):376-86.
4. Gajko-Galicka A. Mutations in type I collagen genes resulting in osteogenesis imperfecta in humans. *Acta Biochim Pol.* 2002;49(2):433-41.
5. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf, et al. Effect of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3 year randomized placebo controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006;21:300-6.
6. Shapiro JR, McCarthy EF, Rossiter K, Ernest K, Gelman K, Fedarko N, et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with Type IA osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int.* 2003;72:103-12.
7. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neredronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2003;18:126-30.
8. Gatti D, Viapiana O, Lippolis I, Braga V, Prizzi R, Rossini M, et al. Intravenous biphosphonates therapy increases radial width in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1323-6.
9. Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Guijarro de Armas G, Durán Martínez M, Olivar Roldán J, Parra García JI. Efectos del tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes adultos con osteogénesis imperfecta. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:245-50.
10. Gil JA, Defroda SF, Sindhu K, Cruz Al Jr, Daniels AH. Challenges of fracture management for adults with osteogenesis imperfecta. *Orthopedics.* 2017;40:e17-22.
11. Bishop NJ, Walsh JS. Osteogenesis imperfecta in adults. *J Clin Invest.* 2014;124:476-7.
12. Chevrel G, Cimaz R. Osteogénesis imperfecta: new treatment options. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:474-9.
13. Plante L, Veilleux LN, Glorieux FH, Weiler H, Rauch F. Effect of high-dose vitamin D supplementation on bone density in youth with osteogenesis imperfecta: A randomized controlled trial. *Bone.* 2016;86:36-42.
14. 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.
15. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R, et al. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2005;25:786-91.
16. Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single day intravenous pamidronate infusion. *J Pediatr.* 2003;142:417-23.
17. Gandon-Laloum S. Biphosphonates and osteogénesis imperfecta in children. *Arch Pediatr.* 2009;16:1085-9.
18. Bisop N, Adami S, Ahmed SF, Anton J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta:

- a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013;382:1424–32.
19. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane database of systematic Reviews*. 2016;(Issue 10.). Art. No.: CD005088.
 20. Widdler L, Jaeggi KA, Glatt M, Muller K, Bachmann R, Bisping M, et al. Highly potent geminal bisphosphonates From pamidronate disodium to zoledronic acid. *J Med Chem*. 2002;45:3721–38.
 21. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356: 1809–20.
 22. Doggrel SA. Zoledronate once-yearly increases bone mineral density-implications for osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3:1007–9.
 23. Reid DM, Derogelaer JP, Saag K, Roux C, Lan CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risendronate in the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double blind double dummy, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2009;376: 1253–63.
 24. Otrrock ZK, Azar ST, Shamseddeen WA, Habr D, Inati A, Koussa S, et al. Intravenous zoledronic acid treatment in talasemia-induced osteoporosis: results of a phase II clinical trial. *Ann Hematol*. 2006;85:605–9.
 25. Smith MR. Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Drug Aging*. 2003;20:175–83.
 26. Adami S, Gatti D, Colaprieto F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2003;18:126–30.
 27. Viapiana O, Idolazzi L, Fassio A, Onsolini C, Rossini M, Adami G. Long-term effects of neridronate in adults with osteogenesis imperfecta: an observational three years italian study. *Calcif Tissue Intern*. 2017;100:341–7.
 28. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int*. 2010;87:120–9.
 29. Xu XJ, Ma DD, Lv F, Wang JY, Liu Y, Xia WB, et al. The clinical characteristics and efficacy of bisphosphonates in adult patients with osteogenesis imperfecta. *Endocr Pract*. 2016;22:1267–76.
 30. 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.
 31. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, et al. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2014;124(2):491–8.