



## Tratamiento con pamidronato en osteogénesis imperfecta

López Mármol AB<sup>1,2</sup>, Pino Gálvez MA<sup>1</sup>, Trassiera Molina D<sup>1</sup>, Camacho Lozano L<sup>1</sup>, Burón Romero A<sup>1</sup>, Cañete Estrada R<sup>1</sup>, Cañete Vázquez MD<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía (IMIBIC).

<sup>2</sup>Instituto Hispalense de Pediatría. Córdoba.

<sup>3</sup>IMIBIC Córdoba.

Autor para correspondencia: Ana Belén López Mármol.

Correo electrónico: anab87@msn.com

Recibido 14-9-2016 Aceptado: 28-10-16

Vox Paediatrica 2016; XXIII (II): 16-20

**Resumen:** **Antecedentes.** El pamidronato intravenoso es el bifosfonato más ampliamente utilizado en el tratamiento de la osteogénesis imperfecta (OI) y ha demostrado que reduce la incidencia de fracturas, al aumentar el contenido mineral óseo.

**Objetivos.** Describir las características de los pacientes y los resultados obtenidos tras iniciar tratamiento con pamidronato en los niños afectados de OI.

**Material y métodos.** Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo de los pacientes afectados de OI en tratamiento actualmente en una unidad de Endocrinología Pediátrica.

**Resultados.** La muestra fue de 10 pacientes, 2 mujeres y 8 varones. Siete tenían un familiar afectado por la enfermedad, en 6 fue la madre, en 1 el padre y 3 fueron esporádicos.

Los pacientes fueron diagnosticados de osteogénesis imperfecta tipo I con edad media de 3,2 años. El 100% mostraban escleras azules, ninguno defectos dentarios ni deformaciones óseas asociadas. La media de fracturas al diagnóstico fue de 3. No hubo alteraciones en el metabolismo fosfo-cálcico.

En todos los pacientes se indicó tratamiento médico con pamidronato. En la densitometría ósea la puntuación Z-SCORE media al diagnóstico fue de -2.9 [(-2.7)-(-4,6)] y tras un año de inicio de tratamiento de 0,48 [(-1.4)-1,3].

Entre los efectos secundarios, 1 paciente presentó fiebre, 1 dolor óseo y otro asoció la fiebre al dolor óseo. En 2 pacientes se suspendió el tratamiento por sufrir fractura atípica.

**Conclusiones.** La administración de pamidronato iv evidencia un impacto positivo en los pacientes tratados al disminuir la incidencia de fracturas y aumentar la densidad mineral ósea. En la actualidad se sigue utilizando el protocolo planteado por Glorieux.

**Palabras clave:** pamidronato, fractura, osteogénesis imperfecta, escleróticas azules.

### Treatment with pamidronate for osteogenesis imperfecta

**Abstract:** Intravenous pamidronate is the most widely used bisphosphonate on the treatment of the OI and it has been shown to reduce the incidence of fractures by increasing the bone mineral content.

**Objectives.** To describe the characteristics of patients and the results obtained after starting treatment with pamidronate on the OI affected children.

**Materials and methods.** Descriptive, transversal, retrospective study of the OI affected patients currently on treatment on an endocrinology unit.

**Results.** The revised sample consisted of 10 patients: 2 females and 8 males. Of the former, seven patients had an affected family member by the illness, on 6 of them was the mother; on 1 the father and 3 were sporadic cases.

Every patient was diagnosed with type-1 osteogenesis imperfecta on a mean age of diagnosis of 3.2 years. The totality of them showed blue sclerotics, neither dental defects nor bone associated deformities. Fractures mean on diagnosis was 3 with the first manifestation on a mean age of 2.2 years. There were no differences on the calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and parathormone determinations.

Treatment with pamidronate was indicated on all the patients. On the bone densitometry the mean Z-SCORE on diagnosis was -2.9 [(-2.7)-(-4.6)] and after a year of treatment was 0.48 [(-1.4)-(-1.3)].

Among the secondary effects, 1 patient presented fever, 1 patient bone pain and another one associated the fever to bone pain. Treatment was suspended on two of the patients after suffering atypical fracture.

**Conclusions.** Intravenous pamidronate is the most widely used bisphosphonate on the OI treatment and it has been demonstrated that it reduces fracture incidence.

**Keywords:** pamidronato, fracture, osteogenesis imperfecta, blue sclerotics.

## Introducción

La OI es un trastorno hereditario caracterizado por un defecto en la formación del colágeno tipo I con un incremento del turnover óseo y una incidencia de 1 de cada 15.000 recién nacidos. El 90% de los casos son de herencia autosómica dominante, siendo el restante 10% debido a mutaciones autosómicas recesivas o de novo<sup>1,2</sup>. En la actualidad, se han descrito un total de 17 causas genéticas de OI con mutaciones COL1A1 / 2 presentes en una gran mayoría de pacientes con OI<sup>3,4</sup>.

En función de la severidad clínica y las alteraciones radiológicas, Sillence en 1979 propuso la clasificación de la OI, utilizada aún en la actualidad, que la divide en 4 grupos. Esta clasificación permite englobar los casos de OI en leves (tipo I), moderadas (tipo IV), graves y progresivas (tipo III) y letales (tipo II)<sup>2,3</sup>. En la actualidad se han incluido en las nuevas clasificaciones la OI tipo V y VI y se prevé hacia el futuro, con el mejor conocimiento de la genética molecular, nuevas categorizaciones<sup>4,5</sup>.

La tipo I es la forma más leve y común. Generalmente de herencia autosómica dominante, aunque puede aparecer de novo. Ésta a su vez se subdivide en tipo A y B, sin o con dentinogénesis imperfecta respectivamente. Las fracturas se presentan a la edad preescolar, disminuyendo su frecuencia en la pubertad. Los pacientes muestran escleras azules, no suelen manifestar deformidades significativas y su estatura y vida social no se ven afectadas<sup>2-5</sup>.

El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico y la osteopenia variable valorada por radiología y densitometría ósea.

El manejo clínico es multidisciplinar, y comprende desde la rehabilitación física y los procedimientos quirúrgicos, al manejo de la audición, anomalías dentales y pulmonares y el empleo de bisfosfonatos, que es uno

de los pilares fundamentales del tratamiento médico. Se ha demostrado que el uso de bifosfonatos produce un aumento del contenido mineral óseo, mejorando la densidad del hueso gracias a su mecanismo de acción principal basado en la disminución de la reabsorción ósea osteoclástica<sup>6-8</sup>.

El pamidronato intravenoso es el bifosfonato más ampliamente utilizado y ha demostrado que reduce la incidencia de fracturas en la edad pediátrica. En la actualidad se sigue manejando el protocolo planteado por Glorieux para su administración de manera cíclica<sup>9-15</sup>.

El objetivo del presente trabajo es describir las características de los pacientes y los resultados obtenidos tras iniciar tratamiento con pamidronato en los niños afectados de OI en seguimiento actualmente en la unidad de Endocrinología Pediátrica.

## Pacientes, material y métodos

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo de los pacientes afectados de OI en tratamiento actualmente. Los casos se obtuvieron de forma continua del registro de historias clínicas del hospital.

Las variables descriptivas analizadas fueron: género, edad al diagnóstico, antecedentes familiares y personales, edad de la primera fractura y número de ellas, clínica asociada, valores bioquímicos del metabolismo fósforo-cálcico, densitometría ósea, tratamiento recibido y reacciones adversas.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17.0.

## Resultados

La muestra fue de 10 pacientes, 2 mujeres y 8 varones con una relación hombre/mujer 4/1. Siete de los pacientes tuvieron un familiar afectado por la enfer-

**Tabla I** Características de los pacientes diagnosticados de OI tipo I en tratamiento con pamidronato

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Varón	Varón	Varón	Mujer	Varón	Varón	Varón
Edad diagnóstico	2	10	2	5	2	1	0,8	0,7	2	7
Antecedentes familiares	No	Sí (madre)	Sí (padre)	Sí (madre)	Sí (madre)	Sí (madre)	No	Sí (madre)	Sí (madre)	Sí (madre)
Antecedentes personales	No	No	No	No	Autismo	Hipotiroidismo	No	Hipotiroidismo	No	No
Escleras azules	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Nº Fracturas antes del tratamiento	5	3	0	5	7	2	2	2	4	5
Nº Fracturas después del tratamiento	1	0	0	2	3	0	1	0	0	0
Fracturas quirúrgicas	1	0	0	2	1	0	0	1	1	1
Edad inicio tratamiento	2	11	9	7	7	3	2	1,5	3	7
Años tratamiento	11	5	6	2	6	2	5	4	3	1

medad, en 6 fue la madre, en 1 el padre y 3 esporádicos, no existía en ninguno de ellos consanguinidad. Entre los antecedentes personales de interés 2 padecían hipotiroidismo subclínico (uno de ellos recibía tratamiento con levotiroxina) y 1 autismo (Tabla I).

Todos los niños fueron diagnosticados de OI tipo I, por la clínica presentada (escleras azules y fracturas ante traumatismos banales) no realizando estudio genético. La edad media al diagnóstico fue de 3,2 años (0,7-10), la totalidad mostraban escleras azules y ninguno defectos dentarios ni deformaciones óseas asociadas. La media de fracturas al diagnóstico fue de 3 (0-7), el 70% en miembros inferiores, manifestando la primera a la edad media de 2,2 años (0,5-6). En 6 se realizó algún tipo de tratamiento quirúrgico, en el 100% de los casos en fracturas de miembros inferiores. Además de las fracturas, 6 pacientes manifestaban dolor óseo.

Los valores previos, al inicio del tratamiento, del metabolismo fosfo-cálcico se exponen en la Tabla II, no encontrando diferencias en las determinaciones de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y parathormona. La densitometría ósea fue realizada al diagnóstico de la enfermedad y posteriormente cada año.

En todos los casos se indicó tratamiento médico con pamidronato en perfusión intravenosa 4 horas, durante 3 días consecutivos a 1mg/kg/día (0,5mg/kg/día en menores de 2 años) diluido en solución salina al 0,9% repitiendo el ciclo cada 4 meses, sin sobre-

**Tabla II Perfil calcio/fosforo antes y tras iniciar tratamiento con Pamidronato**

	$\bar{X}$	Mínimo	Máximo
Calcio (mg/dL)	9,8/9,9	8,5/9,4	11,7/10,6
Fósforo (mg/dL)	4,9	3,6	6,2
PTH	23,35	13,5	37,9
Fosfatasa alcalina	280	169	519
Calcidiol ng/ml	30,62	14,46	49,95
Calcitriol pg/mL	54,39	33,23	91

pasar la dosis total de 9mg/kg/año. El primer día del primer ciclo se indicó mitad de dosis (0,5 mg/kg/día y en los menores de 2 años 0,25 mg/kg/día)<sup>16</sup>. Se monitorizaron los niveles de calcio antes y después de cada ciclo y se administraron en el mismo de forma profiláctica 875mg/día de carbonato de calcio y 400 UI/día de vitamina D3 oral respectivamente.

En la densitometría ósea en L4-L5 la puntuación z-score al diagnóstico fue de -2,9 [(-2,7)-(-4,6)] y tras un año de inicio de tratamiento de 0,48 [(-1,4)-1,3] (Tabla III). En todos los pacientes se realizó DMO antes del inicio del tratamiento y posteriormente una anual. Todos los pacientes presentaron una reducción significativa del número de fracturas, [ $\bar{x}$ =0,9 fracturas tras iniciar el tratamiento (0-3)].

Tabla III. DMO en puntuación Z-SCORE (L4-L5)

	$\bar{x}$	Máximo	Mínimo
Al inicio del tratamiento	-2.72	-0.8	-4.6
Tras un año de tratamiento	0,48	1.3	-1.4

DMO Densidad Mineral Ósea

En los efectos secundarios destacan: 1 paciente presentó fiebre tras el primer ciclo, 1 dolor óseo, 1 fiebre en ciclos posteriores, otro asoció a la fiebre el dolor óseo y en los 6 restantes no se constató ningún efecto adverso. En dos se suspendió el tratamiento tras sufrir fractura atípica, en uno de tibia y peroné tras 3 años de tratamiento (densitometría ósea Z-Score -1.4) y en el otro de diáfisis de fémur tras 4 años (Fig 1). En uno de los pacientes se suspendió definitivamente el tratamiento tras presentar la fractura con una DMO en valores normales para su edad y en el otro se reanudó tras 9 meses con la misma dosificación.

La media de años de tratamiento fue de 4,5 años (1-11).

Ninguno de los pacientes mostró alteraciones de audición ni dentinogénesis imperfecta.

### Discusión.

No es habitual la solicitud de estudio genético molecular por las dificultades que conlleva, la escasez de centros y la existencia de varios genes implicados<sup>1</sup>.

La clasificación propuesta por Sillence sigue siendo útil cuando se adapta a los nuevos conocimientos genéticos y a las distintas histomorfometrías, estableciendo dos nuevos grupo (V y VI)<sup>16,17</sup>. En la OI tipo V existe una limitación de la prono-supinación del antebrazo con formación de callos hiperplásicos en las fracturas, no presentando escleras azules ni dentinogénesis, mientras que la OI tipo VI presenta deformidades óseas moderadas a graves con escoliosis.

La administración de bifosfonatos evidencia un impacto positivo en los pacientes afectados de OI al disminuir la incidencia de fracturas y aumentar la densidad mineral ósea 6-10, parece que el pamidronato no es efectivo en la OI tipo VI. Es fundamental realizar una adecuada selección de los pacientes candidatos a recibir el tratamiento, debiendo ser evaluados individualmente según presenten dolor óseo, fracturas frecuentes, deformidades óseas importantes y evidencia de densidad mineral ósea disminuida.

En estudios previos, el pamidronato iv aumenta la densidad mineral ósea y disminuye los marcadores de remodelado óseo, el dolor y las fracturas. En esta serie

se demuestra disminución del número en todos los pacientes, pasando de una media de 3 fracturas/año a una media de 0,9 fracturas/año tras doce meses de su administración. No está bien definida la duración del tratamiento con bifosfonatos, se postula que podría ser hasta alcanzar una densidad mineral ósea adecuada o en su caso hasta la pubertad. En los adultos no parece obtenerse los beneficios de la administración en el niño<sup>20</sup>.

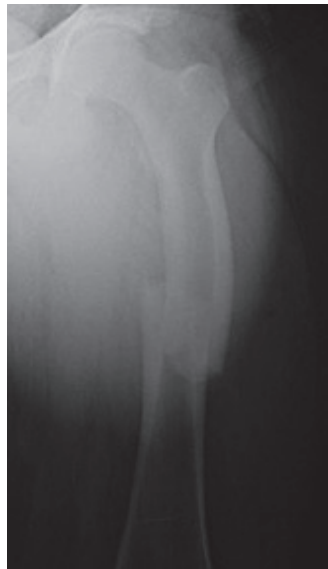


Figura 1:  
Fractura atípica diáfisis de fémur.

Se debe administrar calcio y vitamina D al iniciar y durante la administración del pamidronato IV por la posibilidad de presentar hipocalcemia; entre ciclo y ciclo no está bien establecido si hay o no que continuar con esta pauta. Ante la evidencia de la normalidad de la calcemia no se administró en los pacientes, estando dicho tratamiento en discusión en la actualidad.

Ninguno de los pacientes manifestó alteraciones de audición. La hipoa-cusia suele surgir generalmente en la segunda y tercera década de la vida afectando aproximadamente al 30% de los pacientes con OI tipo I. Esta sordera se debe inicialmente a un trastorno de la conducción por afectación de la cadena de huesecillos añadiéndose posteriormente un componente neuro-sensorial<sup>9</sup>.

El tratamiento con pamidronato para pacientes con OI ofrece una forma efectiva de alterar favorablemente el curso natural de la enfermedad, independientemente de la mutación genética responsable. También está demostrado que reduce el número de microfracturas, sobre todo en los cartílagos de crecimiento. El tratamiento permite a su vez mejorar la fuerza muscular, aumentando así la movilidad. Este aumento de la actividad física tiene a su vez un efecto positivo sobre el hueso, teniendo así una acción sinérgica con el tratamiento médico<sup>11,12,14</sup>. Sin embargo, en algunos casos se interrumpe ante el hallazgo de fracturas atípicas, como en dos de los pacientes de esta revisión. Las fracturas atípicas, producidas fundamentalmente en miembros inferiores, se producen después de un traumatismo mínimo o en ausencia de él y ante su hallazgo se debe considerar la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos, valorando de forma individualizada el balance riesgo/beneficio.

En los últimos años, se está investigando el uso de los diferentes tipos de bifosfonatos en el paciente pediátrico con resultados favorables<sup>21</sup>. Así, el ácido zoledrónico o zolendronato es un potente bifosfonato que ha reportado mejoría en la densidad ósea y en la remodelación del hueso con la ventaja de su posología (0,05mg/kg/dosis iv en 45 minutos en dosis única cada 6 meses), aunque la experiencia es aún limitada. Esta dosis no está totalmente establecida en niños, aunque

es recomendada por algunos autores<sup>22</sup>.

El manejo de la OI es sintomático y debe manejarse de manera multidisciplinar, participando en ello endocrinólogos pediátricos, traumatólogos, rehabilitadores, otorrinolaringólogos... que deben trabajar de manera coordinada en las unidades de atención especializada.

## Bibliografía

1. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979; 16: 101-16.
2. Glorieux FH, Rauch F. Osteogenesis imperfecta. *Lancet.* 2004; 363: 1377-85.
3. Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, Malfait F, Mageri A, Rohrbach M, Symoens S, Sistermans EA, Pals G. EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfect. *Eur J Hum Genet.* 2012; 20: 11-9.
4. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A.* 2014 164A(6): 1470-81.
5. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A(5): 943-68.
6. Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet.* 2010; 53: 1-5.
7. Rauch F, Lalic L, Glorieux FH. Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2009; 9999 (999A):1-30.
8. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008; 9: 153-60.
9. Gonzalez Casado I. Tratamiento combinado con hormona de crecimiento y bifosfonatos en pacientes afectados de osteogénesis imperfectas severas. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. 2007.
10. Glorieux FH. The use of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfect. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14 suppl6: 1491-5.
11. Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics.* 2007; 119 Suppl 2: S163-5.
12. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanove G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfect. *N Engl J Med.* 1998; 339: 947-52.
13. 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.
14. Lazala O, Solaque H. Terapia con bisfosfonatos en osteogénesis imperfecta. *Rev Col Or Tram.* 2009; 23: 109-14.
15. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.
16. Gracia Bouthelier R, Gonzalez Casado I. Tratamiento de la osteogénesis imperfecta. *An Esp Pediatr.* 2002;56 (Supl 4): 72-75
17. Gutiérrez-Díez MP, Molina Gutiérrez MA, Prieto Tato L, Parra García JI, Bueno Sánchez AM. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013; 4 (Suppl).
18. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A(5): 943-68.
19. Rauch F, Hussein A, Roughley P, Glorieux FH, Moffatt P. Lack of circulating pigment epithelium-derived factor is a marker of osteogenesis imperfecta Type VI. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: E1550-6.
20. Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of bisphosphonates on bone mineral density and fracture rate in patients with osteogenesis imperfecta: a systematic review and meta-analysis. *Am J Therap.* 2016; 23: e894-904.
21. Rivas Jueas C, Rivas Fernández MA. El risedronato oral parece prevenir las fracturas en niños con osteogénesis imperfecta leve. *Evid Pediatr.* 2013.
22. Vuorimies I, Toivainen-Salo S, Hero M. Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Pediatr.* 2011; 75: 546-53.
23. Antoniazzi F, Mottes M, Fraschini P, Brunelli PC, Tato L. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs.* 2000; 2: 465-88.