

MESA REDONDA. Novedades en Pediatría

USO DE BISFOSFONATOS EN LA INFANCIA

¹ E. Barrios González, ² V. García Nieto

¹ Centro de Salud Playa San Juan (Tenerife), ² Unidad de Nefrología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad cuya morbilidad en la infancia va en aumento dada la supervivencia de los niños con enfermedades crónicas, inmobilizaciones prolongadas y tratamientos crónicos con esteroides. Por otra parte, la osteoporosis de la edad adulta puede tener su origen en la infancia.

Los bisfosfonatos son fármacos útiles en el manejo de los desórdenes primarios y secundarios del hueso. Se han usado en cuatro condiciones en la infancia:

- 1) Osteoporosis localizada o generalizada
- 2) Enfermedad metabólica ósea
- 3) Calcificaciones de tejidos blandos
- 4) Estados hipercalcémicos

1. Remodelado óseo

El ciclo de remodelado óseo es el mecanismo mediante el cual el hueso repara las microfracturas y reemplaza al hueso viejo.

El proceso de remodelado implica la resorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos, seguida de la formación ósea por los osteoblastos, que forman juntos la unidad de remodelado óseo.

En cada momento existen un millón de unidades activas, miden 1-2 mm. de longitud y 0,2-0,4 mm.

Correspondencia:

Elisa Barrios González
Centro de Salud Playa de San Juan
C/. Isla de La Palma - 38687 Playa de San Juan. Tenerife
e-mail: elisabg2@hotmail.com

de grosor y tardan de 6-9 meses en completar un ciclo de remodelado. Esto permite la regeneración completa del esqueleto en 10 años. En este proceso de remodelado la resorción y formación óseas están acopladas.

Los bisfosfonatos, mediante su acción sobre los osteoclastos disminuyen la tasa de iniciación de nuevos ciclos de remodelado.

2. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

Para monitorizar el remodelado óseo y el efecto de determinados fármacos sobre el mismo se determinan en sangre y orina marcadores de formación y resorción ósea.

a) Marcadores de formación

- fosfatasa alcalina
- fosfatasa alcalina ósea
- osteocalcina
- propéptidos C y N terminales del procolágeno tipo 1

b) Marcadores de resorción

- fosfatasa ácida tartrato resistente
- piridinolinas y desoxipiridinolinas en orina
- N y C telopéptidos del colágeno tipo I

LOS BISFOSFONATOS

Los pirofosfatos son polifosfatos naturales que se unen a los cristales de hidroxiapatita que son degradados por las fosfatasas alcalinas. Los bisfosfonatos son sus análogos sintéticos que además de prevenir las calcificaciones heterotópicas inhiben la resorción ósea.

Los bisfosfonatos son unos compuestos químicamente simples. Se asemejan a la estructura de los pirofosfatos naturales, en los cuales el átomo de oxígeno se intercambia por uno de carbono



El átomo de carbono tiene dos valencias libres que según las características de las cadenas que se unan a ellas modifican las acciones de los bisfosfonatos.

En función de las diferentes cadenas, han ido surgiendo nuevas generaciones de bisfosfonatos. La primera, cuyo representante es el etidronato se utilizó para evitar calcificaciones en tejidos blandos pero tenía como efecto secundario la inhibición de la mineralización ósea. La cuarta generación es 10.000 veces más potente en su efecto inhibitorio de la resorción ósea y tiene escasos efectos sobre la mineralización.

La mayor experiencia en pediatría se tiene con los de segunda generación: alendronato y pamidronato.

1. Acciones

Los bisfosfonatos se unen ávidamente a los cristales de hidroxapatita. Los osteoclastos los absorben al remover la hidroxapatita gracias al medio ácido que los rodea. Una vez que son absorbidos por los osteoclastos ejercen su acción, según la naturaleza de las cadenas R1 y R2. Los de nueva generación interfieren en la cadena del ácido mevalónico e interfieren en la formación de geranyl-geranyl-P, lo que lleva a la apoptosis del osteoclasto

Se han descrito también acciones sobre los osteoblastos, parecen inducir la síntesis por parte de los osteoblastos de un factor soluble que inhibe directamente la función de los osteoclastos y sus precursores.

La disminución de los marcadores de resorción ósea es más pronunciada que los de formación tras tratamiento con bisfosfonatos.

Las biopsias óseas tras tratamiento con bisfosfonatos no muestran anormalidades cualitativas en el hueso, con mineralización ósea normal y disminución en el turnover óseo.

El aumento de la densidad mineral ósea resulta de la reducción del espacio de remodelado gracias a la dismi-

nución de la frecuencia de activación de unidades de remodelado óseo con balance óseo positivo.

2. Farmacología

Son difícilmente solubles. La biodisponibilidad de las preparaciones orales es muy pobre, con menos del 5% de absorción. Además, la absorción disminuye con la ingesta. Cuando se administran son rápidamente aclarados de la circulación con una vida media de pocas horas. El 20-80% se fija en el esqueleto y el resto se secreta por el riñón sin metabolizar.

Los bisfosfonatos se unen preferentemente a los huesos de turnover más alto. No se distribuyen homogéneamente por el hueso, teniendo más afinidad por el hueso trabecular.

La infusión rápida o de altas dosis de bisfosfonatos puede provocar depósito en tejidos no calcificados como hígado, bazo y riñón.

En pacientes con fallo renal, se debe ajustar la dosis según la tasa de filtración glomerular.

3. Efectos adversos

Son medicamentos bien tolerados tanto por vía oral como por vía endovenosa.

Tras la administración oral, los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, dispepsia, diarrea y estreñimiento. Aunque la presencia de esofagitis corrosiva es muy rara dada su gravedad, si existe acalasia o alteraciones esofágicas están contraindicados por vía oral.

El efecto adverso más común tras la administración endovenosa es una reacción de fase aguda con elevación de la temperatura y síndrome gripal que se controla fácilmente con analgésicos o antipiréticos cuando se administran por primera vez y que no suele recurrir con subsiguientes dosis. Los cambios metabólicos son hipocalcemia e hipofosfatemia transitoria, la mayoría de las veces, sin repercusión clínica.

Se han descrito, también, uveítis anterior, escleritis, epiescleritis, y conjuntivitis con el pamidronato. Así mismo, se ha observado un descenso pasajero en el recuento de linfocitos y la aparición de una glomerulonefritis focal segmentaria en pacientes tratados con dosis altas de pamidronato, estando afec-

tos de mieloma múltiple o cáncer de mama.

4. Incógnitas/preocupaciones

a) *Reversibilidad.* La supresión del turnover óseo inducida por el tratamiento a largo plazo con bisfosfonatos, es reversible al discontinuar el tratamiento. Los parámetros bioquímicos de remodelado óseo vuelven a los niveles normales en 6-9 meses, aunque el efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea se mantiene durante, al menos, 2 años. No existe aumento del índice de fracturas al discontinuar el tratamiento.

b) *Afectación del cartílago de crecimiento.* Las referencias avalan que el crecimiento lineal continúa normalmente e, incluso, mejora durante el tratamiento, sin alterarse la edad ósea. Se observa esclerosis en las metáfisis de los huesos largos cuando se aplica el tratamiento antes del cierre de los cartílagos de crecimiento debido al incremento relativo de la actividad de los osteoblastos. Esta esclerosis desaparece gradualmente cuando se cierran las epífisis o se discontinúa el tratamiento.

c) *Acumulación de microfracturas.* El remodelado óseo renueva el esqueleto en 10 años. Este remodelado sirve para reparar las microfracturas de 30-60 µm de longitud que ocurren en el hueso durante la actividad diaria.

En perros tratados con dosis altas de etidronato se encontró un aumento de la tasa de microfracturas, hecho que a dosis clínicas no se ha confirmado.

d) *Efectos teratógenos.* Los bisfosfonatos permanecen embebidos en el hueso durante largo tiempo. Su peso molecular bajo les capacita para atravesar la placenta y llegar hasta el feto. Esto puede exponer al feto, cuyo turnover óseo es alto, al efecto de los bisfosfonatos, como se ha demostrado en ratas tratadas con dosis altas. Dos gestantes afectas de cáncer de mama han sido tratadas con pamidronato endovenoso en el tercer trimestre de la gestación sin haberse demostrado efectos adversos en los fetos.

UTILIZACIÓN DE BISFOSFONATOS EN LA INFANCIA

Osteoporosis generalizada

a) *Osteogénesis imperfecta.* La osteogénesis imperfecta o «enfermedad de los huesos de cristal»

representa un grupo fenotípicamente heterogéneo de trastornos que resultan de unas 200 mutaciones genéticas que afectan cuantitativamente o cualitativamente la síntesis del colágeno tipo 1.

La expresión clínica principal es la fragilidad ósea pero puede implicar otros tejidos como dientes, ligamentos y articulaciones. Los pacientes tienen huesos pequeños, delgados, con pocas trabéculas, corticales finas y tasas altas de remodelado óseo, lo que les pone en alto riesgo de fracturas y deformidades.

El tratamiento con bisfosfonatos en estos niños, disminuye la tasa de resorción ósea con incremento de la densidad mineral ósea, disminución del número de fracturas y disminución sustancial del dolor crónico y la fatiga, aumento del volumen vertebral y mejora de la movilidad.

Se ha usado en niños desde los 3 años de edad. Los más pequeños necesitan incrementar la frecuencia del tratamiento para disminuir el disconfort que les provoca la enfermedad, se cree que por el rápido turnover óseo y rápido crecimiento a esta edad.

No es un tratamiento curativo, los huesos continúan siendo frágiles. No se sabe por cuanto tiempo se debe mantener el tratamiento, cual es el programa óptimo ni el bisfosfonato más adecuado.

b) *Osteoporosis idiopática juvenil.* Es una rara enfermedad caracterizada por inicio antes de la pubertad, fracturas vertebrales o de huesos largos especialmente en metáfisis, formación de nuevo hueso osteoporótico sin callo de fractura y remisión gradual tras la pubertad.

Se ha indicado un exceso de resorción ósea en la fisiopatología. Se ha usado pamidronato por diversos autores demostrando mejoría de la densidad mineral ósea y disminución de los parámetros bioquímicos de resorción ósea. Se debe ser prudente en el tratamiento dado que es una enfermedad que mejora espontáneamente tras la pubertad.

c) *Osteoporosis secundaria a corticoides.* La osteoporosis es una complicación del tratamiento con corticoides. La pérdida de hueso es particularmente rápida en los primeros 6-12 meses de tratamiento. Existen estudios en los que se administró bisfosfonatos profilácticos en esta primera fase, encontrán-

¹ E. Barrios, ² V. García Nieto

dose mayor pérdida de hueso en los pacientes tratados con placebo. Varios estudios han conseguido un aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en niños con osteoporosis secundaria a esteroides tratados con bisfosfonatos.

d) Hiperfosfatasa e hipofosfatasa. La hiperfosfatasa idiopática familiar o enfermedad de Paget juvenil, se caracteriza por la presencia de deformidades óseas progresivas debidas al aumento del turnover óseo, con formas clínicas variables. Los niños tratados con pamidronato y alendronato mejoran observándose un descenso de los marcadores de resorción ósea.

Enfermedades óseas localizadas

a) Displasia fibrosa polioestótica y síndrome de McCune Albright. Son dos enfermedades asociadas a un turnover óseo elevado que se asocia con dolor óseo, fracturas óseas y deformidades, además de elevación de la fosfatasa alcalina y la hidroxiprolina urinaria. Ambos parámetros mejoran tras el tratamiento con bisfosfonatos.

La displasia fibrosa polioestótica es una rara enfermedad congénita con lesiones osteolíticas. La biopsia ósea de las lesiones muestra una combinación de hueso, tejido fibroso y cartílago.

El síndrome de McCune Albright es una forma de displasia fibrosa que se caracteriza por lesiones osteolíticas de huesos largos y cráneo y múltiples endocrinopatías debidas a la presencia de mutaciones activantes de las proteínas G α .

El dolor óseo desaparece tras 2-3 ciclos de bisfosfonatos. Los marcadores óseos disminuyen de nivel. También aumenta la DMO y se reduce el número de fracturas.

b) Enfermedad de Gaucher. Las lesiones óseas de la enfermedad de Gaucher parecen ser debidas a procesos tóxicos alrededor de las células de Gaucher dispersas por la médula y tejido óseo. Con los bisfosfonatos disminuyen el número de crisis y la tasa de fracturas, aumentando la DMO.

Calcificaciones de tejidos blandos

a) Calcificaciones arteriales infantiles. Esta entidad se caracteriza por la presencia de un depósito de sales de calcio en la lámina elástica interna de nu-

merosas arterias a lo largo del organismo. Se encontró que cuatro pacientes mejoraron con tratamiento con etidronato.

b) Miositis osificante. Es un raro trastorno auto-sómico dominante que se caracteriza por la presencia de anomalías esqueléticas congénitas simétricas y osificación progresiva del tejido conectivo. Estas osificaciones ocurren no solo en el músculo, sino también en otros tejidos blandos.

El tratamiento con etidronato ha mejorado a algunos pacientes, incrementando su movilidad y disminuyendo algunas calcificaciones preexistentes. En algunos casos, se ha observado el desarrollo de osteopenia secundaria.

Hipercalcemia

a) Hipercalcemia propia de enfermedades malignas. La hipercalcemia de las enfermedades malignas de la infancia es rara (0,2-0,7%). Puede ocurrir por invasión directa del esqueleto por células malignas que liberan citocinas que producen resorción ósea o por producción de proteínas con acción similar a la PTH que estimulan la resorción ósea por parte de los osteoclastos. El beneficio del tratamiento con bisfosfonatos, en este último caso, es solo parcial. Los bisfosfonatos se usan solo si la hipercalcemia persiste tras el tratamiento con furosemida, hidratación, calcitonina y restricción de calcio y de vitamina D. La experiencia es limitada. Se ha comunicado que el pamidronato puede normalizar la calcemia en 2-5 días. Se puede repetir la dosis tras una semana si es necesario.

b) Hipercalcemia de la inmovilización. Un 14,4% de los niños con daño cerebral desarrollan osificaciones heterotópicas alrededor de las rodillas y caderas, seguidas por hombros y codos. Respecto a los tratados con placebo, los pacientes tratados con etidronato, tenían significativamente menos calcificaciones heterotópicas.

El único bisfosfonato que se ha utilizado para pacientes con calcificaciones heterotópicas avanzadas es el etidronato pero es el que a dosis clínicas puede producir desmineralización ósea.

c) Hiperparatiroidismo primario previo a la intervención quirúrgica

NUESTRA EXPERIENCIA

Alendronato

Hemos estudiado a 16 pacientes procedentes de las Consultas Externas de Nefrología y Endocrinología Pediátricas del Hospital Ntra. Sra. de Candelaria que cumplieron criterios de osteoporosis (Z-DMO $< -2,5$), o bien de osteopenia (Z-DMO entre -1 y $-2,5$) con fracturas múltiples.

Se incluyeron 14 varones (V) de $15,6 \pm 1,65$ años y 2 mujeres (M) de $16,2 \pm 0,3$ años. De ellos, 15 tenían osteoporosis y uno osteopenia con fracturas múltiples.

La etiología de la osteoporosis era: hipercalcemia idiopática (n=5), osteoporosis idiopática (n=4), tratamiento con anticonvulsivantes (n=3), displasia ósea (n=2), síndrome de Turner (n=1) y anorexia nerviosa (n=1).

Se estudió asimismo, a un grupo control (C) constituido por 50 niños sanos, 37 V de $10,2 \pm 2,8$ años y 13 M de $10,8 \pm 2,9$ años.

A los pacientes se les administró una dosis de 10 mg/día de alendronato por vía oral durante un tiempo de $2,72 \pm 2,27$ años. Recibieron previamente instrucciones para su ingesta en ayunas, al menos media hora antes del desayuno y evitando el decúbito tras su ingesta para evitar lesiones gástricas.

Un paciente abandonó el tratamiento antes del año por intolerancia. En otros tres incluidos en el estudio no se dispone aún de los estudios posteriores.

El valor de DMO de los pacientes previo a iniciar el tratamiento fue inferior al de los controles ($0,63 \pm 0,07$ vs. $0,76 \pm 0,16$ gr/cm²; $p < 0,01$).

En los 12 pacientes de los que se dispone seguimiento el valor DMO tras tratamiento fue superior al inicial ($0,79 \pm 0,62$ vs. $0,63 \pm 0,07$ gr/cm²; $p < 0,01$) y comparable al de los controles.

En 10 de ellos el incremento de DMO fue superior o igual al 5% y en los dos restantes disminuyó un 1% (rango entre -1% y $+22\%$). En estos últimos la etiología de la osteoporosis era hipercalcemia idiopática y osteoporosis familiar.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros estudiados entre ambos grupos.

El aumento de Z-DMO se correlacionó con el incremento de talla ($r = 0,75$; $p: 0,02$) pero no con el de IMC ($r = 0,052$; $p: 0,513$).

No se registraron efectos secundarios significativos salvo intolerancia digestiva (n = 1) y enuresis nocturna (n = 1). No se observaron nuevas fracturas en los pacientes durante el tratamiento.

Pamidronato y ácido zoledrónico

Hemos estudiado 6 paciente 4 varones de $9 \pm 4,8$ años (rango: 2,3-14) con osteoporosis secundaria (4 osteogénesis imperfecta, 1 enfermedad de Duchenne, 1 osteoporosis idiopática juvenil) tratados dos con pamidronato iv (3mg/kg/día) durante tandas de 3 días cada cuatro meses y cuatro con ácido zoledrónico (4 mg/1,73m²) una o dos dosis al año durante un tiempo de 1,84 años (rango: 1-4).

En todos los casos la DMO mejoró. El Z-DMO previo al tratamiento era $-3,26 \pm 0,73$ (rango entre $-2,15$ y $-4,04$) y el Z-DMO tras tratamiento fue $-1,83 \pm 1,43$ (rango entre $-3,64$ y $-0,47$). La DMO fue significativamente mayor tras el tratamiento $0,55 \pm 0,14$ vs. $0,39 \pm 0,09$ g/cm² ($p = 0,02$).

El cociente Dpyr/cr fue significativamente menor tras el tratamiento ($30,99 \pm 20,37$ vs. $64,13 \pm 47,94$ nmol/mmol; $p: 0,04$). Igualmente, la osteocalcina fue significativamente menor tras el tratamiento ($50,27 \pm 18,95$ vs. $83,31 \pm 30,45$ ng/ml ($p: 0,02$)).

Únicamente, en un caso se produjo una única fractura tras el inicio del tratamiento.

En tres casos se observaron efectos adversos En un paciente, fiebre, en otro hipofosfatemia sintomática con dolores óseos y musculares y en el tercero, hipofosfatemia e hipocalcemia asintomáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Srivastava T, Alon US. The role of bisphosphonates in diseases of childhood. *Eur J Pediatr* 2003; 162:735-51.
2. Chan YY, Bishop NJ. Clinical management of childhood osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 280-86.

3. Allgrove J. Use of bisphosphonates in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 (Suppl 3): 921-28.
4. Astrom E, Soderholm S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86:356-64.
5. Kopterides P, Pikazis D, Koufos C. Successful treatment of SAPHO syndrome with zoledronic acid. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2970-73.
6. Hogler W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M. Short term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J Pediatr* 2004; 145:701-04.
7. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-43.
8. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud Ke, Johnston CC, Adami S, et al. Prevention of non vertebral fractures by alendronate: a metaanalysis. *JAMA* 1997; 277:1159-64.
9. 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.
10. Maasalu K, Haviko T, Martson A. Treatment of children with osteogenesis imperfecta in Estonia. *Acta Paediatr* 2003; 92:452-55.
11. Lemann J, Gray RW, Maierhofer WJ, Cheung HS. Hydrochlorothiazide inhibits bone resorption in men despite experimentally elevated serum 1,25-dihydroxy-vitamin D concentrations. *Kidney Int* 1985; 28:951-58.
12. Jackson EC, Strife CF, Tsang RC, Marder HK. Effect of calcitonin replacement therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child* 1998; 142:1237-39.
13. Filipponi P, Mannarelli C, Gubbiotti G, Blass A, Moretti I, Tini S. The effects of calcitonin on idiopathic nephrolithiasis. Evidence of bone involvement in fasting hypercalciuria. *J Endocrinol Invest* 1998; 11:509-13.
14. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lapore L, Boncompagni A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1960-66.
15. Rogers JG, Dorst JP, Geho WB. Use and complications of high-dose disodium etidronate in fibrodysplasia ossificans progresiva. *J Pediatr* 1997; 91:1011-14.
16. Liens D, Delmans PD, Meunier PJ. Long term effects with pamidronate therapy in fibrous dysplasia of bone. *Lancet* 1994; 343:953-54.
17. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long term effects of bisphosphonates on the growing skeleton: studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:266-83.
18. Van Peersijn Van Meertn EL, Kroon HM, Papapoulos SE. Epi and metaphyseal changes in children caused by administration of bisphosphonates. *Radiology* 1992; 184:249-54.
19. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998; 87:64-8.
20. Filipponi P, Pedetti M, Beghe F, Giovagnini B, Miam M, Cristallini S. Effects of two different bisphosphonates on Paget's disease of bone: ICTP assessed. *Bone* 1994; 15:261-67.