

## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA Y USO DE BIFOSFONATOS

### BIFOSFONATES TO OSTEOGENESIS IMPERFECT

Camilo Garcés Constain \*, E. Beltrán Zúñiga \*\*, María Amparo Acosta Aragón PhD.\*\*\*

#### RESUMEN

**Antecedentes:** La osteogénesis imperfecta es una enfermedad de origen genético, que causa un defecto en la formación del colágeno tipo I, cuyas características son la fragilidad congénita del hueso y la gran heterogeneidad clínica, desde un escaso número de fracturas y osteopenia, hasta deformidades esqueléticas severas con resultados fatales. Sin datos claros en Colombia, afecta por igual a todas las etnias y géneros, con compromiso predominante en los huesos largos de las extremidades, y secuelas como deformidades, artralgias de difícil manejo y limitación funcional para las actividades cotidianas. Se clasifica en nueve subtipos de acuerdo a las características genéticas, radiológicas y clínicas, siendo estas últimas las más importantes para discriminar entre enfermedad leve, moderada, grave y letal, y determinar el pronóstico y el resultado de las intervenciones terapéuticas. **Objetivo:** Describir los conceptos actuales en etiología y fisiopatología de la osteogénesis imperfecta, haciendo énfasis en las medidas terapéuticas con una búsqueda actualizada en PubMed. **Conclusiones:** Su manejo terapéutico es interdisciplinario, limitado actualmente en la gran mayoría de casos a medidas conservadoras y correcciones quirúrgicas de las deformidades, sin incidir en la fragilidad ósea intrínseca de la enfermedad, donde entra en funcionamiento el tratamiento farmacológico, con el uso de bifosfonatos, y su efecto antiresortivo al inhibir la función osteoclástica. Los bifosfonatos, con efectividad demostrada, mejoran la calidad de vida y las probabilidades de corrección quirúrgica. Se destacan entre ellos el pamidronato y el ácido zoledrónico.

**Palabras clave:** Osteogénesis imperfecta (OI), bifosfonatos, fracturas, niños

#### ABSTRACT

**Background:** Osteogenesis imperfecta is a disease of genetic origin, which causes a defect in the formation of collagen type I, with the common feature of presenting congenital bone fragility and heterogeneous clinical manifestations that can range from a small number of fractures or osteopenia, to severe skeletal deformities with fatal results. It's incidence is variable and there is no clear data in Colombia, equally affects all ethnicities and genders, with primary commitment to the long bones of the limbs, and sequels such as deformities, bone pain and functional limitation unviably for everyday activities, the personal and social development. It is classified into nine major subtypes according to the genetic, radiological and clinical characteristics, the last ones being the most important to discriminate between mild, moderate or severe and lethal disease, and determining prognosis and therapeutic interventions. **Objective:** Describe the current concepts of etiology, pathophysiology, emphasizing on the therapeutic measures. **Conclusions:** It needs an interdisciplinary approach, which has been limited to conservative and surgical correction of deformities, without touching the intrinsic fragility of the disease. Bisphosphonates are effective. It improves the quality of life and chances of surgical correction. Zoledronic acid is the most effective.

**Keywords:** Osteogenesis imperfect (OI), bisphosphonates, fractures, children.

\* Médico residente, Programa de Pediatría, Universidad del Cauca.

\*\* Médico asistencial, Servicio Pediatría, Hospital Universitario San José

\*\*\* Profesor Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud Universidad del Cauca.

**Correspondencia:** Camilo Eduardo Garcés Constain, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San José, Carrera 6 N° 10N-142, Popayán - Colombia; cgarcés@unicauca.edu.co

## INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta, también conocida como "enfermedad de los huesos de cristal", se define como una entidad hereditaria, con gran heterogeneidad en su presentación clínica y con la característica común de presentar fragilidad congénita del hueso (1). El tipo de herencia es autosómica dominante, recesiva o por neomutación, en los genes codificantes del procolágeno tipo I (COL 1A1 - COL 1A2), localizados en los cromosomas 7 y 17 respectivamente (2).

Su la incidencia es variable, con cifras que van desde 1 caso en 5.000 a 70.000 nacidos vivos (3, 4). En Colombia no hay datos epidemiológicos claros. La mayor incidencia mundial se encuentra en el África en dos tribus de Zimbabwe (1). Estados Unidos reportó para el año 2012 una prevalencia de 200.000 casos (5). Todas las etnias y géneros son afectados por igual. Los tipos I y IV, que corresponden a las formas leves, conforman la mayor parte de los casos (6).

Según la edad del paciente y el tipo de colágeno alterado, hay variaciones en la incidencia de fracturas. Más de la mitad de los niños y una tercera parte de las niñas sufren una fractura a lo largo de su vida (3); antes de los 6 años, el 18% se han fracturado, predominando como causa los accidentes en casa. Entre los 6 y 11 años, las fracturas en actividades al aire libre corresponden al 42% de la totalidad, y en los mayores de 11 años son causadas principalmente durante actividades deportivas y accidentes de tránsito, comprometiendo principalmente los huesos largos de las extremidades en todos los grupos etarios (7).

Las formas leves pueden manifestarse solo con osteoporosis prematura o pérdida mineral ósea severa, generando en cualquiera de sus presentaciones secuelas como la presencia de deformidades, dolores óseos de difícil manejo y limitación funcional importante para las actividades cotidianas, el desarrollo personal y social (7, 8).

## FISIOPATOLOGÍA

Aproximadamente 85% de los casos de osteogénesis imperfecta son causados por una mutación autosómica dominante en uno de los dos genes que codifican las cadenas alfa del procolágeno tipo I, componente mayoritario de la matriz extracelular ósea (9). Las fibras de colágeno tipo I son polímeros de tropocolágeno, cada una de las cuales es una triple hélice que contiene porciones de cadenas polipeptídicas: una alfa 2 y dos alfa 1 (2, 10, 11). Para que estas tres cadenas interactúen de manera correcta, se necesita que posean un residuo de glicina en cada tercera posición (12). Las células portadoras de esta mutación producen una mezcla del colágeno anormal con el normal, lo que lleva a inestabilidad funcional del mismo (13). (Figura 1).

Aproximadamente el 10% de los casos son causados por mutaciones en el gen que codifica la proteína asociada a cartílago (CRTAP) o a nivel del gen LEPRE1, siendo mutaciones autosómicas recesivas (4, 14, 15, 16). Por lo tanto, teniendo en cuenta que el proceso de producción del colágeno es complejo e implica numerosos pasos a nivel del núcleo, citoplasma, aparato de Golgi y matriz extracelular, se presentan numerosos tipos de defectos durante la replicación, transcripción o traducción (11). Como consecuencia de estas mutaciones se forma una cantidad insuficiente de procolágeno tipo I, o se sintetiza de manera inadecuada, con escaso valor estructural y fácilmente degradable por las proteínas

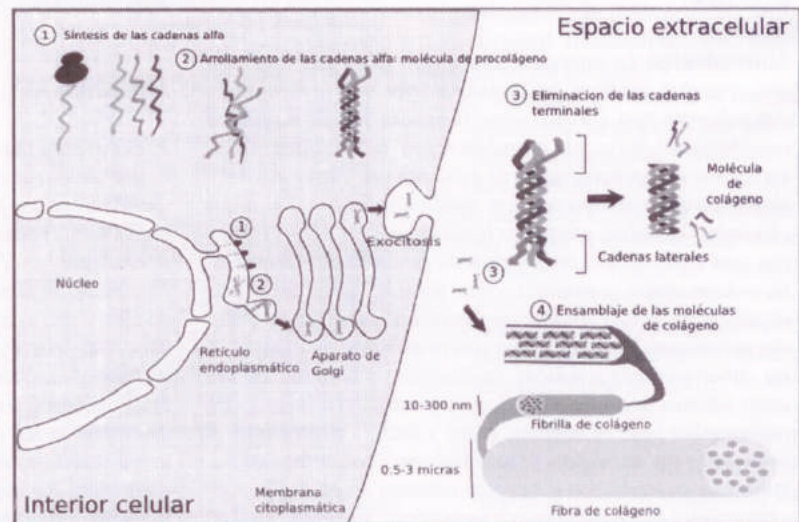


Figura 1. Síntesis colágeno tipo I

Fuente: Atlas de histología vegetal y animal. Universidad de Vigo. Disponible en <http://webs.uvigo.es/mmegias>

La severidad de la presentación clínica depende del efecto de la mutación. Por ejemplo, mutaciones en COL1A1 o COL1A2, localizados en los cromosomas 17 y 7 respectivamente (7), generan cantidades insuficientes de colágeno normal y causan el fenotipo leve de la osteogénesis imperfecta tipo I. En contraste, otras mutaciones en estos dan lugar a defectos estructurales de la proteína, originando los tipos moderados y severos (3).

tisulares y osteoclastos, generando una matriz orgánica escasa y/o anormal, lo cual explica la fragilidad ósea característica de la patología (11), además de las otras alteraciones que presentan estos pacientes como lo son las escleras azules, dentinogénesis imperfecta, déficit auditivo, hiperlaxitud articular y talla baja (8).

## CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La osteogénesis imperfecta se clasifica en nueve grandes subtipos, de acuerdo con las características genéticas, radiológicas y clínicas. La clasificación clínica más útil, con base en los problemas típicos que se manifiestan en lactantes, niños y adultos, es: Enfermedad leve, moderada, grave y letal, que contribuye a determinar el pronóstico y las intervenciones terapéuticas (1, 11).

La clasificación más utilizada hasta el momento es la de Silience y cols. que categoriza desde el tipo I al IV (13). Posteriormente Glorieux y cols., han descubierto los tipos V, VI y VII de acuerdo con las características histológicas y clínicas (2, 3, 4, 10). El parámetro más importante en esta clasificación es la fragilidad ósea, la cual se jerarquiza de la siguiente manera: La forma más leve y común es la tipo I (17), seguida de los tipos IV, V, VI y VII, siendo más severa aunque compatible con la vida la tipo III, con manifestaciones in útero, al nacimiento y durante el periodo de crecimiento (18). La más letal es la tipo II, que genera la muerte del paciente durante el periodo perinatal. Este tipo está asociado a la presencia de múltiples fracturas costales y de huesos largos, con deformidades esqueléticas severas e insuficiencia respiratoria (3, 19, 20).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Como enfoque diagnóstico inicial, es fundamental realizar una aproximación a través de una evaluación semiológica para identificar los hallazgos propios de la enfermedad y posteriormente correlacionarlos con las diferentes clasificaciones, además de la presencia de antecedentes familiares positivos. Hay gran heterogeneidad en la expresión clínica, encontrándose en una familia desde individuos significativamente afectados hasta individuos con funcionalidad normal (6). Dentro de los rasgos típicos de la mayoría de formas de osteogénesis imperfecta se encuentran: exceso de fracturas atípicas, deformidades óseas (21),

limitación funcional y dolor secundario, talla baja, escoliosis, escleras azules, hipoacusia de tipo mixto (4, 22), deformidades en la base del cráneo con la consecuente compresión nerviosa y síntomas neurológicos asociados, dentinogénesis imperfecta, hiperlaxitud ligamentaria y cutánea, osteopenia u osteoporosis, entre otros (5, 23).

Es importante tener en cuenta que, en ausencia de las manifestaciones clínicas características, el diagnóstico puede ser difícil, ya que no existe una prueba definitiva disponible para el mismo. Sin embargo, los laboratorios de investigación han hecho avances en estudios genéticos moleculares. La estructura y la cantidad de colágeno de tipo I se puede determinar in vitro en un cultivo de fibroblastos por medio de una biopsia de piel (24). Las anomalías, ya sea en cantidad o calidad, del colágeno tipo I están presentes en aproximadamente el 90% de los casos de osteogénesis imperfecta. La secuenciación del ADN genómico para las mutaciones en COL1A1 y COL1A2 permite detectar 90% o más de todas las mutaciones del colágeno de tipo I. Los estudios negativos no excluyen el diagnóstico, debido a los tipos de la enfermedad que no están asociados con mutaciones de colágeno tipo I y a la tasa de falsos negativos que es del 10%. En estos casos está indicada la realización de una biopsia ósea (25).

Como ayudas diagnósticas, se utilizan parámetros bioquímicos del metabolismo óseo y mineral, entre ellos los niveles elevados de fosfatasa alcalina sérica, lo cual produce una mineralización ósea alterada e hipercalcúria (26), la cual es directamente proporcional a la severidad del compromiso óseo (27, 28, 29).

Los hallazgos histopatológicos descritos son reducciones significativas en la anchura cortical, el volumen del hueso trabecular esponjoso, el número y anchura trabecular, además de un aumento significativo en la remodelación ósea, siendo esta última característica una justificación importante para el uso de bifosfonatos en esta enfermedad (30).

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay una serie de condiciones que incluyen la fragilidad ósea y/o deformidad esquelética como características comunes con la osteogénesis imperfecta, dentro de las cuales están la osteomalacia, el raquitismo, el síndrome de Bruck (31), el síndrome osteoporosis pseudoglioma (32), la enfermedad de Paget juvenil (33), el síndrome de Cole-Carpenter y la osteoporosis idiopática juvenil (34), sin asociarse en ninguno de los casos a anomalías de escleras, ni a la pérdida de la audición propias de la osteogénesis imperfecta.

El maltrato infantil es otro de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta, debido que estos pacientes también pueden presentar múltiples fracturas en distintas etapas de consolidación, incluidas las costales y de cráneo (35), por lo que la anamnesis es un punto clave para definir el diagnóstico.

## TRATAMIENTO

Para revisar las últimas tendencias en el tratamiento de la Osteogénesis imperfecta se buscó en la base de datos PubMed con los términos libres Osteogenesis imperfect, encontrando sólo 41 registros. Al aplicar el filtro para ensayos clínicos controlados no se encontraron datos. De tal manera que los comentarios siguientes se refieren a revisiones de tema narrativas y estudios de casos.

Por mucho tiempo el tratamiento de la osteogénesis imperfecta se ha limitado a medidas conservadoras como una mínima actividad física y eventuales correcciones quirúrgicas de las deformidades, teniendo en cuenta que la cirugía en estos pacientes es complicada por la fragilidad intrínseca de los huesos. Es definitivo el manejo interdisciplinario con tratamiento farmacológico, ortopédico, de rehabilitación y fisioterapia (2, 4, 5).

Los esfuerzos médicos se realizan con el fin de maximizar la movilidad de los pacientes y así prevenir la presencia de contracturas musculares, la pérdida de

masa ósea y, por lo tanto, la limitación funcional y de las actividades de la vida cotidiana. Lograr que un paciente se ponga de pie y camine, se consigue la mayoría de veces tras cirugías ortopédicas y colocación de material de osteosíntesis, sin embargo esto no modifica la fragilidad ósea característica y es aquí donde entra en funcionamiento el tratamiento farmacológico (36).

En las últimas décadas se han utilizado nuevos tratamientos médicos, entre los cuales se incluyen las vitaminas A, C y D, el flúor, el magnesio, el aluminio, el calcio, los esteroides anabólicos, los andrógenos, la calcitonina, la tiroxina y la hormona del crecimiento. Ninguno ha mostrado utilidad en esta enfermedad (2, 4, 5, 9, 37).

Los bifosfonatos, agentes antiresortivos usados para tratar enfermedades caracterizadas por resorción ósea mediada por osteoclastos, constituyen el grupo de fármacos que más se está utilizando en la actualidad para el manejo de esta entidad, debido a que modifican la calidad de vida de los pacientes y aumentan de manera significativa las probabilidades de tratamiento quirúrgico de las deformidades, ya que disminuyen las fracturas asociadas y las complicaciones secundarias al curso de la enfermedad (7, 9, 38, 39). Desde 1987 se inició el empleo experimental de estos fármacos, con mejoría clínica y radiológica significativas, lo cual ha motivado la realización de múltiples estudios con este tipo de medicamentos (40, 41).

Se ha determinado que los bifosfonatos, al unirse con componentes minerales del hueso, expuestos por los osteoclastos durante etapas tardías del proceso de resorción ósea, y debido a la actividad endocítica de estas células, se reabsorben en forma conjunta con el hueso, acumulándose en el espacio intracelular e inhibiendo la función osteoclástica hasta llevar a la apoptosis (42) (Figura 2).

Los bifosfonatos que contienen nitrógeno son más potentes y dentro de este grupo se encuentran: El pamidronato, el

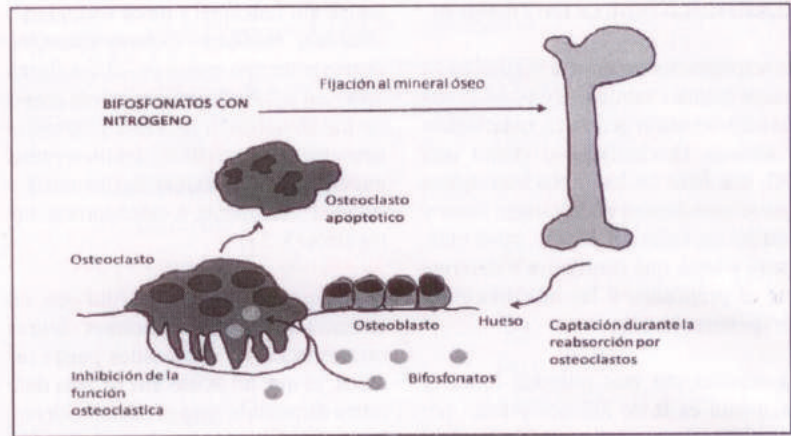


Figura 2. Mecanismo de acción de los bifosfonatos con nitrógeno

Fuente: Controversia en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal. Acta médica colombiana. Vol. 34 N°4 - 2009

alendronato, el ácido zoledrónico y el risedronato (42). El mayor efecto se logra mediante la inhibición del proceso de prenilación proteica. En consecuencia se evita la formación de GTPasa, generando desregulación en la formación de osteoclastos lo cual incluye su morfología celular, la alteración de proteínas de membrana, el daño de las integrinas, la disrupción del citoesqueleto y en última instancia la inducción de apoptosis (43).

De este grupo de medicamentos, uno de los más usados es el pamidronato endovenoso (44), a dosis entre 0.5 a 1.5 mg/kg, durante tres días consecutivos cada tres a cuatro meses, con resultados favorables en cuanto a incremento en la densidad mineral ósea, disminución de la tasa de fracturas, de la limitación funcional, del dolor, de los valores de marcadores bioquímicos urinarios del remodelamiento óseo y de la forma y tamaño de los cuerpos vertebrales colapsados (43).

Otro fármaco que se destaca en este grupo, es el ácido zoledrónico, con efectos benéficos similares y de mayor impacto que los generados por el pamidronato, sin observarse efectos adversos importantes (45) y con un esquema de aplicación más sencillo. Este medicamento ha sido motivo de investigaciones terapéuticas novedosas en el campo de la osteoge-

nesis imperfecta, pero con pocos estudios y experiencia en el ámbito pediátrico (46, 47, 48, 49).

Como otras alternativas de tratamiento, basándose en la posibilidad de que células del estroma de la médula ósea se diferencien en otro tipo de células, se sugiere la oportunidad del trasplante alogénico, pero aún sin evidencia suficiente para su recomendación terapéutica (50-53).

Teniendo en cuenta que la osteogénesis imperfecta es una enfermedad de baja incidencia, con casos poco frecuentes y con consecuencias catastróficas, la cura definitiva sería detectar el gen mutado o los productos de éste y eliminarlos, para ser reemplazados, lo cual no es viable actualmente. Hasta el momento, la mayoría de intervenciones continúan siendo de manejo sintomático o de rehabilitación dada la discapacidad que genera esta condición, por lo cual es importante destacar el papel de fármacos como los bifosfonatos, siendo una de las pocas medidas encaminadas a intervenir en la historia natural de la enfermedad desde sus bases fisiopatológicas y no simplemente como intervención minimizadora de sus consecuencias en el momento en que muchos de los daños son irreversibles. Esto debe motivar la realización de investigaciones que sustenten este tipo de conducta terapéutica.

## REFERENCIAS

1. Montoya AC. Osteogénesis Imperfecta. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2007;64(580):161-5.
2. Shapiro JR. Osteogenesis imperfecta: questions and answers. *Current Opinion in Pediatrics*. 2009;21:709-16.
3. Tau C. Tratamiento de osteogénesis imperfecta con bifosfonatos. *Medicina (Buenos Aires)*. 2007;67(4): 389-95.
4. Stephanie R. Starr TTR, Philip R. Fischer. Osteogenesis Imperfecta: Primary Care. *Pediatrics in Review*. 2010; 31(8): 54-64
5. Osteogenesis imperfecta: Clinical features and diagnosis. <http://www.uptodate.com/osteogenesisimperfecta:clinicalfeaturesanddiagnosis> (Consultado el 15 de Mayo de 2013)
6. Acosta MA. Osteogénesis imperfecta tipo III, reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista de la Facultad Ciencias de la Salud*. 2008; 10(4): 65-8
7. Oswaldo Lazala HS. Terapia con bifosfonatos en osteogénesis imperfecta. *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología*. 2009; 23(3): 109-15.
8. Rodríguez G. Neonatal Presentation of Osteogenesis Imperfecta. *Acta médica costarricense*. 2009; 51(2): 114-8.
9. Glorieux FH. Treatment of Osteogenesis Imperfecta: Who, Why, What? *Hormone Research* 2007; 68(5): 8–11.
10. Barnuevo G. Administración o no de bifosfonatos en pacientes con osteogenesis imperfecta inmediatamente postosteotomía. Quito, Ecuador: Universidad San Francisco de quito; 2008.
11. Fernández MC. Revisión bibliográfica sobre la Osteogénesis Imperfecta de las publicaciones más relevantes aparecidas los últimos 12 meses. *Revista Universidad Rey Juan Carlos*. 2008; 28: 1-8.
12. Rauch F GF. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363:1377-85.
13. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008; 22(1): 85-100.
14. Byers PH PS. Recessively inherited forms of osteogenesis imperfecta. . *Annual review of Genetics*. 2012: 475-97.
15. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: What 's new in osteogenesis imperfecta. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013; 14: 3095-3103.
16. Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell tissue research*. 2010; 339(1): 59-70.
17. Semler O CM, Glorieux FH. Wormian bones in osteogenesis imperfecta: Correlation to clinical findings and genotype. *American Journal of Genetics*. 2010;152(7):1681-87.
18. Madu AE OJ. Pregnancy complicated by a severe form of foetal osteogenesis imperfecta in a 17-year-old primigravida: case report and overview of literature. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine* 2013; 26(7): 703-5.
19. Plotkin H. Syndromes with congenital brittle bones. *BMC Pediatrics*. 2004; 4(16).
20. Ben Amor M, Rauch F, Monti E, Antoniazzi F. Osteogenesis imperfecta. *Pediatric endocrinology reviews*. 2013; 10(2): 397-405.
21. Renaud A, Aucourt J, Weill J, Bigot J, Dieux A, Devisme L, et al. Radiographic features of osteogenesis imperfecta. *Insights imaging*. 2013; 4(4): 417-29.
22. Kuurila K KI, Johansson R, Grénman R. . Hearing loss in Finnish adults with osteogenesis imperfecta: a nationwide survey. *Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*. 2002; 111: 939-46.
23. Zeitlin L FF, Glorieux FH. . Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *Journal Pediatrics Orthopedics*. 2003; 12:77-87.
24. Wenstrup RJ WM, Starman BJ, Byers PH. Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. *American Journal of Human Genetics*. 1990; 46: 975-82.
25. Körkkö J A-KL, De Paepe A. Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations. *American Journal of Human Genetics*. 1998; 62(1): 98-110.
26. MP. W. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocrine Reviews*. 1994; 15(4): 439-61.
27. Chines A BA, McAlister W, Whyte M. Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta: a follow-up study to assess renal effects. *Bone*. 1995;16: 333-9.
28. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96(10): 3193-8.
29. Edouard T, Hussein A, Glorieux FH, Rauch F. Serum 24,25-dihydroxyvitamin D concentrations in osteogenesis imperfecta: relationship to bone parameters. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012; 97(4): 1243-9.
30. Rauch F TR, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2000; 26: 581-9.
31. McPherson E CM. Bruck syndrome (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures): review and report on the first North American case. *American Journal of Genetics*. 1997; 70: 28-31.
32. Capoen J DPA, Lauwers H. The osteoporosis pseudoglioma syndrome. *Journal Belge de Radiologie*. 1993;76: 224-5.
33. Whyte MP OS. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *New England Journal of Medicine*. 2002;347:175-84.
34. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. . *British Journal of Rheumatology*. 1995; 34: 68-77.

35. Nieves M. Maltrato infantil: una dolorosa realidad puertas adentro. *Desafíos*. 2009; 23: 1-12.
36. Monti E MM, Fraschini P. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2010; 2010(6): 367-81.
37. Wilsford LD, Sullivan E, Mazur LJ. Risk factors for vitamin D deficiency in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of pediatric orthopedics*. 2013; 33(5): 575-9.
38. Rauch F GF. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long?. *Annals of Medicine*. 2005; 37: 295-302.
39. Nicolaou N, Agrawal Y, Padman M, Fernandes JA, Bell MJ. Changing pattern of femoral fractures in osteogenesis imperfecta with prolonged use of bisphosphonates. 2012; 6(1): 21-7
40. Glorieux FH BN, Plotkin H. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339: 947-52.
41. Sousa T, Bompadre V, White KK. Musculoskeletal functional outcomes in children with osteogenesis imperfecta: associations with disease severity and pamidronate therapy. *Orthopaedic research report*. 2013; 70-3.
42. DiMeglio LA FL, McClintock C, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2004; 35(5):1038-45.
43. Rauch F PH, Travers R. . Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 986-92.
44. Alcausin MB, Briody J, Pacey V, Ault J, McQuade M, Bridge C, et al. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta started under three years of age. *Hormone research in paediatrics*. 2013; 79(6): 333-40.
45. Chilbule SK, Madhuri V. Complications of pamidronate therapy in paediatric osteoporosis. *Journal of children orthopaedics*. 2012; 6(1): 37-43.
46. Barros ER. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*. 2012; 25(5): 485-91.
47. Vuorimies I. Zoledronic Acid Treatment in Children with Osteogenesis Imperfecta. *Hormone Research in Paediatrics*. 2011; 75(5): 346-53.
48. Christou J, Johnson AR, Hodgson TA. Bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaws and its relevance to children - A review. *International journal of paediatric dentistry*. 2013; 23(5): 330-37.
49. Milano M, Wright T, Loechner KJ. Dental implications of osteogenesis imperfecta: treatment with IV bisphosphonate: Report of a case. *Pediatric dentistry*. 2011; 33(4): 349-52.
50. Antoniazzi F MM, Fraschini P. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatric Drugs*. 2000; 2: 465-88.
51. Horwitz EM PD, Gordon PL. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood*. 2001; 97: 1227-31.
52. Osteogenesis imperfecta: Management and prognosis. <http://www.uptodate.com/osteogenesisimperfecta: Management and prognosis> (Consultado el 15 de Mayo de 2011).
53. Niyibizi c, Wang S, Robbins PD. Gene therapy approaches for osteogenesis imperfecta. *Gene Therapy*. 2004; 11(04): 408-16.