



Experiencia con el uso de bifosfonatos en osteogénesis imperfecta

Dr. José G Segura Martínez,* Dr. Gilberto Ríos Ruiz,* Dr. Armando Blanco López*
Hospital Shriners para Niños A.C., Ciudad de México.

RESUMEN

El tratamiento de pacientes con osteogénesis imperfecta mediante la administración de bifosfonatos ha mostrado mejorar la tasa de mineralización ósea valorada mediante densitometría, así como la disminución en los episodios de fracturas durante el primer año de tratamiento. El objetivo primario del presente estudio es demostrar la efectividad de los distintos bifosfonatos que han sido administrados en pacientes con OI. **Material y métodos:** Estudio ambispectivo de corte transversal de pacientes con OI valorados y tratados mediante el uso de bifosfonatos en un periodo comprendido entre marzo del 2004 y noviembre del 2015. Distintas variables como género, edad, tipo de OI de acuerdo a la clasificación de Sillence, tipo de bifosfonato, tiempo de tratamiento, densidad mineral ósea, número de fracturas y homeostasis de calcio, fosfato, fosfatasa alcalina entre otras, fueron sometidas a valoración estadística por prueba de t pareada. Todos los datos fueron recolectados y sometidos a estudio mediante sistema SPSS 2®. **Resultados:** Tres grupos de estudio fueron definidos de acuerdo al tipo de bifosfonato utilizado. Se observó que los pacientes tratados con ácido zoledrónico aumentaron significativamente la mineralización ósea ($p < 0.001$) y disminuyeron considerablemente los episodios de fracturas durante el primer año de tratamiento ($p < 0.001$) con respecto a los pacientes tratados con risedronato y alendronato, respectivamente. **Conclusiones:** Los pacientes con osteogénesis imperfecta tratados mediante la administración de bifosfonatos han mostrado mejorar la densidad mineral ósea y disminuir la recidiva de fracturas. Se determinó que la eficacia del ácido zoledrónico era superior a la mostrada tanto por el risedronato como por el alendronato. Lo anterior ayudará a determinar esquemas de tratamiento más efectivos a mediano y largo plazo para pacientes con OI.

Nivel de evidencia: IV (Serie de casos)

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta, densidad mineral ósea, bifosfonatos, homeostasis del calcio, densitometría ósea. (Rev Mex Ortop Ped 2018; 2:80-85)

SUMMARY

The treatment of patients with osteogenesis imperfecta through the administration of bisphosphonates has been shown to improve the rate of bone mineralization assessed by densitometry, as well as the decrease in fracture episodes during the first year of treatment. The primary objective of this study is to demonstrate the effectiveness of the different bisphosphonates that have been administered in patients with OI. **Material and methods:** A cross-sectional study of patients with OI assessed and treated by the use of bisphosphonates in a period between March 2004 and November 2015. Different variables such as gender, age, type of OI according to the classification of Sillence, type of bisphosphonate, treatment time, bone mineral density, number of fractures and homeostasis of calcium, phosphate, alkaline phosphatase, among others, were subjected to statistical evaluation by paired t test. All the data were collected and submitted to study using the SPSS 2® system. **Results:** Three study groups were defined according to the type of bisphosphonate used. It was observed that patients treated with Zoledronic acid significantly increased bone mineralization ($p < 0.001$) and significantly reduced the episodes of fractures during the first year of treatment ($p < 0.001$) with respect to patients treated with risendronate and alendronate, respectively. **Conclusions:** Patients with osteogenesis imperfecta treated by the administration of bisphosphonates have been shown to improve bone mineral density and decrease the recurrence of fractures. It was determined that the efficacy of zoledronic acid was superior to that shown by both risendronate and alendronate. This will help to determine more effective treatment plans in the medium and long term for patients with OI.

Evidence level: IV (Case series)

Key words: Osteogenesis imperfecta, bone mineral density, bisphosphonates, calcium homeostasis, bone densitometry. (Rev Mex Ortop Ped 2018; 2:80-85)

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) es un trastorno genético del tejido conectivo en la cual hay un defecto en la síntesis de colágena tipo I. Estas mutaciones

* Hospital Shriners para Niños A.C., Ciudad de México.

causan defectos cuantitativos y cualitativos de las fibras de colágeno de tipo I caracterizándose por fragilidad ósea y deformidades esqueléticas progresivas.¹ Su incidencia es aproximadamente uno en cada 15-20,000 nacimientos.² En nuestro país, se encuentra en 1-160,00 nacidos vivos. La mayoría de los casos de OI tienen herencia autosómica dominante. Más de 1,500 mutaciones con penetrancia dominante han sido identificadas. La mayoría de ellas muestra alteración para la codificación de las cadenas alfa 1 y alfa 2, que son esenciales para la formación de colágeno I.

La clasificación de Sillence,³ propuesta en 1979, que originalmente contemplaba cuatro distintas formas clínicas de presentación y severidad, fue sometida a reevaluación y reestructuración en el año 2010, contemplando desde entonces cinco grupos distintos. La osteogénesis imperfecta tipo 1 es la forma más leve de presentación clínica, es caracterizada por un patrón de herencia autosómico dominante con alteración en la cantidad de hélices de colágena. Los pacientes presentan fracturas ocasionales con mecanismos de baja energía, dentinogénesis imperfecta en menos del 50% de los casos y en la mayoría se observan alteraciones en la tonalidad de las escleras, adoptando un patrón azulado. El tipo 2 es un trastorno autosómico recesivo, con alteración en la calidad de la colágena y el cual es incompatible con la vida, ya que se presentan múltiples fracturas intrauterinas, incluyendo fracturas de cráneo con importantes hemorragias intraparenquimatosas. El tipo 3 es dependiente de un patrón de herencia autosómico recesivo con alteración en la calidad de las hélices de tropocolágena. Son pacientes de talla baja y deformidades angulares debido a la alta cantidad de fracturas en la infancia temprana. Es la forma más severa compatible con la vida. El tipo 4, autosómico dominante, muestra dentinogénesis imperfecta en la mayoría de los pacientes, pero la tonalidad de las escleras es normal. La cantidad de fracturas presentes a lo largo de la vida es relativamente baja, y el comportamiento de consolidación generalmente no implica deformidades severas. El tipo 5 (recientemente agregado) contempla todos los pacientes que presenten osificación intramembranosa radiocubital y/o tibioperonea, sin importar el tipo de herencia o alguna otra característica presente.

Los defectos cuantitativos y cualitativos en la colágena tipo I pueden llegar a interferir con la mineralización ósea de los pacientes con osteogénesis imperfecta. En los últimos años, la mineralización ósea en pacientes con OI ha podido ser medida con el uso de absorciometría dual mediante RX, generando con ello indicadores del grado de severidad clínica de los pacientes.

La absorciometría dual mediante RX ha mostrado ser una excelente herramienta no sólo por su utilidad en la medición de la densidad ósea, sino por su baja exposición a radiación y al bajo costo que representa su uso, lo que permite dar seguimiento seguro a largo plazo en los pacientes con OI.

En sus inicios, el tratamiento en pacientes con OI se encontraba enfocado en la corrección de secuelas por deformidades óseas tras las fracturas. Sin embargo, en fechas recientes, se ha observado que el uso de bifosfonatos ayuda a aumentar la densidad mineral ósea, previniendo futuras fracturas, cambiando con ello la historia natural de la enfermedad. Los bifosfonatos son comúnmente prescritos para todos los tipos de OI con el objetivo de mejorar la densidad mineral ósea, disminuir el número de fracturas y mejorar la calidad de vida.^{1,2}

A pesar de que la literatura médica ha mostrado un aumento significativo en la tasa de mineralización ósea, así como en la disminución en la resorción mediante la administración de bifosfonatos en los pacientes con osteogénesis imperfecta, existe una importante preocupación médica en cuanto a los beneficios a mediano y largo plazo sin la presencia de efectos adversos con el uso concomitante de estos medicamentos.

Objetivo

Describir resultados de pacientes con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos en Hospital Shriners para niños.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio ambispectivo, descriptivo y observacional de corte transversal. Se realizó la búsqueda de expedientes clínicos de pacientes con osteogénesis imperfecta tratados con bifosfonatos en el Hospital Shriners para niños en un periodo comprendido entre marzo del 2004 a noviembre del 2015. Se incluyeron variables de estudio como edad, género, clasificación de Sillence, tipo de bifosfonato utilizado en el tratamiento, tiempo de tratamiento, densidad mineral ósea (valorada mediante densitometría), número de fracturas presentadas en cada paciente, laboratorios clínicos valorando la homeostasis del calcio, fosfato, creatinina tanto de manera sérica como urinaria. Se excluyeron los expedientes de pacientes tratados previamente en otra institución, expedientes clínicos incompletos, o pacientes con enfermedades concomitantes que alteren la evolución natural de los bifosfonatos o de la propia OI, así como pacientes que por alguna razón no hayan concluido el

tratamiento. Se obtuvieron expedientes clínicos de 42 pacientes para su análisis estadístico, los cuales fueron separados en tres grupos de estudio de acuerdo al tipo de bifosfonato utilizado para el tratamiento. El primer grupo incluyó a 23 pacientes tratados con ácido zoledrónico. El segundo grupo de estudio incluyó a 13 pacientes sometidos a tratamiento con risedronato, mientras que el tercer grupo constó de seis pacientes, a quienes se les administró alendronato. Cada uno de los grupos se subdividió de acuerdo al grado de la escala de Sillence en la que se encontraba cada paciente.

Se realizó análisis descriptivo de cada uno de los grupos previo al tratamiento y posterior al tratamiento con bifosfonatos mediante la prueba de t pareada. Todos los resultados fueron valorados estadísticamente de con el programa operativo SPSS 2®.

RESULTADOS

El grupo 1 (ac. zoledrónico), conformado por 23 pacientes, se divide de la siguiente manera:

- Ol tipo 1: 15 pacientes (65%).
- Ol tipo 2: 0 pacientes (0%).
- Ol tipo 3: 1 paciente (4%).
- Ol tipo 4: 7 pacientes (31%).

El grupo 2 (risedronato), conformado por 13 pacientes, se divide de la siguiente manera:

- Ol tipo 1: 7 pacientes (54%).
- Ol tipo 2: 0 pacientes (0%).
- Ol tipo 3: 1 paciente (8%).
- Ol tipo 4: 5 pacientes (38%).

El grupo 3 (alendronato), conformado por seis pacientes, se divide la siguiente manera:

- Ol tipo 1: 4 pacientes (67%).
- Ol tipo 2: 0 pacientes (0%).
- Ol tipo 3: 0 pacientes (0%).
- Ol tipo 4: 2 pacientes (33%) (Figura 1 y Cuadro I).

La edad media de los pacientes del grupo 1 es de 8.8 años (1.3-17.4), del grupo 2 es de 7.8 años (4.2-15.6) y del grupo 3 es de 7.1 años. El tiempo de seguimiento para cada uno de los grupos fue de un año para el grupo 1, 2.9 años para el grupo 2 y 5.2 años para el grupo 3 (Figura 2).

Se valoró la densidad mineral ósea (DMO) en todos los grupos, encontrando en el grupo tratado con ácido zoledrónico una media de 0.389 g/cm previo al

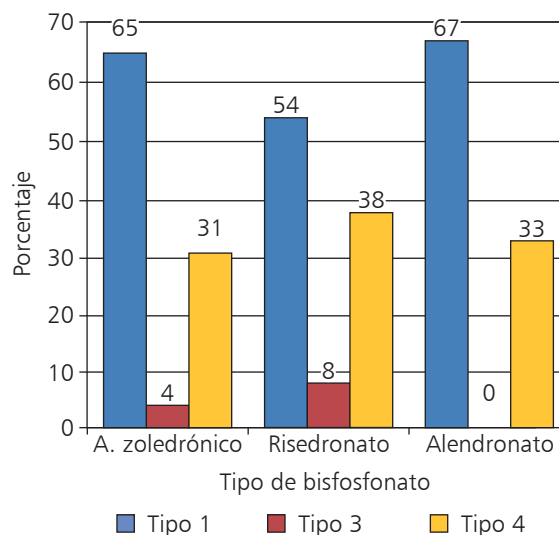


Figura 1. Clasificación de Sillence.

Cuadro I.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Tipo 1	15 (65%)	7 (54%)	4 (67%)
Tipo 3	1 (4%)	1 (8%)	0
Tipo 4	7 (31%)	5 (38%)	2 (33%)
	23	13	6

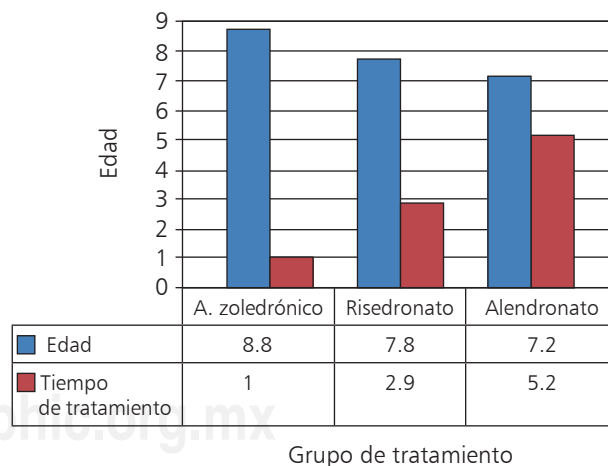


Figura 2. Edad y tiempo de tratamiento.

manejo médico y mejorando posterior al tratamiento a 0.427 g/cm ($p < 0.001$). El grupo tratado con risedronato mostraba una densitometría ósea media previa al tratamiento de 0.430 g/cm, y posterior al

tratamiento de 0.479 g/cm ($p = 0.994$) y, finalmente, los pacientes del grupo tratados con alendronato mostraban una densidad mineral ósea media previa al tratamiento de 0.472 mg/cm y posterior al tratamiento de 0.471 mg/cm ($p = 0.998$) (Figura 3). Lo anterior determina que el mejor bifosfonato en la recuperación de la densidad mineral ósea es el ácido zoledrónico. Por otro lado, la valoración de las fracturas durante el primer año posterior a la administración de los bifosfonatos muestra que los pacientes tratados con ácido zoledrónico disminuyeron significativamente el número de eventos de 2.67 casos de fractura por año a menos de 0.35 casos ($p < 0.001$). Mientras que los del grupo 2 y grupo 3 disminuyeron de 2.51 a 1.3 ($p = 0.040$) y de 1.80 a 1.83 ($p = 0.243$) casos, respectivamente (Figura 4).

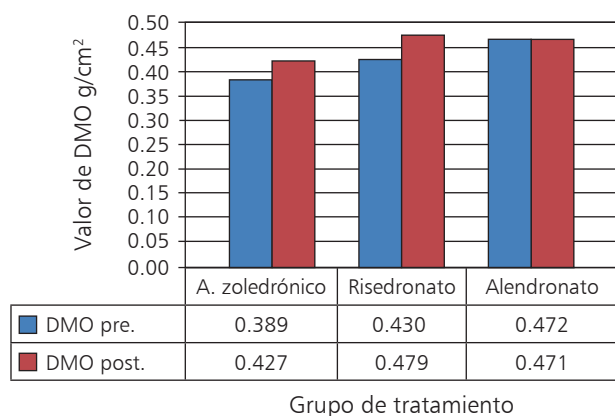


Figura 3. Densidad mineral ósea.

Por otro lado, se valoró la homeostasis de calcio, el calcio urinario, la fosfatasa alcalina, el fósforo urinario, la creatinina urinaria y sérica en todos los grupos de estudio, los cuales se muestran en el cuadro II.

DISCUSIÓN

La densitometría ósea es uno de los estudios de imagen que permite llevar un mejor control en los pacientes con osteogénesis imperfecta, ya que permite valorar a detalle la densidad ósea, mientras que es un estudio de bajo costo, baja radiación y elevada confiabilidad. Cuando detecta bajos niveles densitométricos, puede revelar riesgos aumentados de fractura.^{1,8} Zionts et al.⁹ comparan la densidad mineral ósea de pacientes con osteogénesis imperfecta con pacientes sanos de la misma edad y concluye que los pacien-

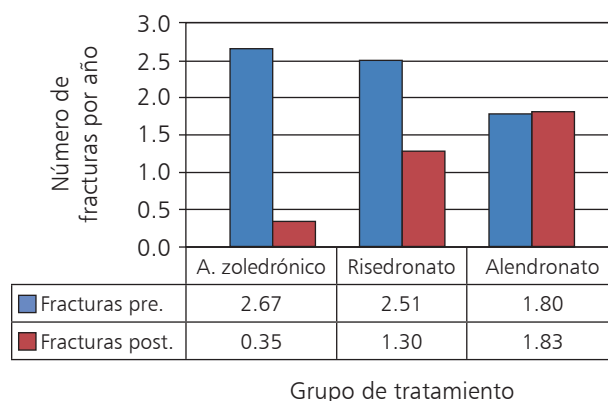


Figura 4. Fracturas pretratamiento y postratamiento.

Cuadro II. Homeostasis de calcio.

Variable	Significancia estadística de marcadores de calcio.			
	Media pretratamiento	Media postratamiento	Desviación estándar	Sig.
Grupo 1				
Fosfatasa alcalina	232.18	217.00	43.96093	0.279
Calcio sérico	9.93	9.67	0.35573	0.034
Calcio urinario	44.07	32.38	48.40114	0.465
Grupo 2				
Fosfatasa alcalina	276.62	215.62	45.44	0.000
Calcio sérico	9.66	9.72	0.36	0.604
Calcio urinario	352.08	519.08	256.03	0.045
Grupo 3				
Fosfatasa alcalina	539.50	259.8	180.937	0.013
Calcio sérico	9.73	9.58	1.0515	0.738
Calcio urinario	16.667	66.4	38.7223	0.025

tes con OI tienen significativamente menor densidad mineral ósea ($p < 0.001$) en la columna lumbar y el cuello femoral y que la densitometría ósea demostró que puede ser usada efectivamente para la evaluación integral del paciente.⁹

Es bien sabido, que el tratamiento con bifosfonatos incrementa la densidad mineral ósea. Falk et al.,¹⁰ describen una serie de casos con osteogénesis imperfecta, los cuales, tras la administración de bifosfonatos, aumentaron en un 48% la densidad mineral ósea de la columna lumbar tras dos años de seguimiento, Arikoski et al.,¹¹ de la misma manera, observó que 26 pacientes tratados con terapia intravenosa con pamidronato lograron aumentar la densidad mineral ósea en un 48.7% durante el primer año de estudio. Estos estudios han aumentado la expectativa con la que se miraba a los pacientes con OI, y es alentador el saber que puede lograrse un aumento en la talla de los pacientes al mismo tiempo que disminuye la posibilidad de presentar deformidades angulares y disminuir el número de fracturas por año. Se elaboró el presente estudio con la finalidad de comparar la efectividad de cada uno de los distintos bifosfonatos en pacientes con OI. Durante muchos años, el alendronato ha sido considerado como uno de los mejores y más asequibles bifosfonatos en el mercado, pudiéndose administrar no sólo en pacientes con OI, sino además en pacientes con parálisis cerebral, distrofia muscular de Duchenne, entre otras. Sin embargo, llama la atención que en el presente estudio no mostró mejorar ni la calidad en la densidad mineral ósea ni logró disminuir los episodios de fracturas durante el primer año de tratamiento.¹⁴⁻¹⁸ Al igual que nosotros, Urgery et al.,¹² en un estudio con 24 pacientes con OI, pudieron observar que, tras la administración de alendronato, los valores en la densidad mineral ósea no se veían modificados, en comparación con pacientes del grupo control.

Durante la fase estadística de nuestro estudio, pudimos observar que el ácido zoledrónico mejoró notablemente tanto la densidad ósea como la disminución de las fracturas. Por su lado, el risedronato mostró buenos resultados a mediano y largo plazo, y si bien no logró aumentar de manera significativa la DMO, la tasa de fracturas disminuyó de manera importante, logrando un aporte estadísticamente significativo.

CONCLUSIONES

El uso de bifosfonatos en pacientes con osteogénesis imperfecta ayuda a mejorar los valores de mineralización ósea valorados mediante densitometría y ha mostrado reducir significativamente los episodios de

fractura durante el primer año de tratamiento. Múltiples bifosfonatos han sido implementados a lo largo de los años; sin embargo, llama la atención, que uno de los más comunes y más comercializados en nuestro país, no haya tenido los efectos que previamente se esperaban. Se puede determinar que tanto el ácido zoledrónico como el risedronato muestran una óptima tasa de actividad en la mineralización y que estudios ulteriores nos ayudarán a determinar las dosis promedio y días de tratamiento a establecer para mejorar las condiciones clínicas de los pacientes.

Referencias

- Huang RP, Ambrose CG, Sullivan E, Haynes RJ. Functional significance of bone density measurements in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(6): 1324-1330.
- Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(9): 540-557.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979; 16(2): 101-116.
- Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 1650-1658.
- Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(1): 30-38.
- Ward LM, Rauch F, Travers R, Chabot G, Azouz EM, Lalic L et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an Autosomal recessive form of Brittle bone disease. *Bone.* 2002; 31(1): 12-18.
- Labuda M, Morissette J, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ et al. Osteogenesis imperfecta type VII maps to the short arm of chromosome 3. *Bone.* 2002; 31(1): 19-25.
- Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(10): 1227-1233.
- Zionts LE, Nash JP, Rude R, Ross T, Stott NS. Bone mineral density in children with mild osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br.* 1995; 77(1): 143-147.
- Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Montagnani A, Martini S, Bruni D et al. Osteogenesis imperfecta: bone turnover, bone density, and ultrasound parameters. *Calcif Tissue Int.* 1999; 65(2): 129-132.
- Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, Bishop NJ. Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual-energy X-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy. *Bone.* 2004; 34(3): 539-546.
- Urgery S, Incorporated I, Density B. Efficacy of alendronate in the treatment of low. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 62(1): 1-6.
- 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 in postmenopausal osteoporosis. The alendronate phase III osteoporosis treatment study group. *N Engl J Med.* 1995; 333(22): 1437-1443.
- Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1995; 333:1437-43.

15. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4: CD005324.
16. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH, Miller F, Harcke HT, Bachrach SJ. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr.* 2002; 141(5): 644-651.
17. Castillo H, Samson-Fang L; American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine Treatment Outcomes Committee Review Panel. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2009; 51(1): 17-29.
18. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006; 21(1): 132-140.
19. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(7): 1282-1289.
20. Glorieux FH, Bishop N, Bober M, Brain CE, Devogelaer J. et al. Intravenous zoledronic acid (ZOL) compared to intravenous pamidronate in children with severe osteogenesis imperfect (OI). *Calcified Tissue International.* 2008; 82: S85-S85.
21. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25(5-6): 485-491.

Correspondencia:

José Guadalupe Segura Martínez
Av. del Imán Núm. 254,
Col. Pedregal de Santa Úrsula, 04600,
Del. Coyoacán, Ciudad de México.
E-mail: josesegura__rtn@hotmail.com