

GACETA MÉDICA DE MÉXICO

ARTÍCULO ORIGINAL

Ácido zoledrónico (zolendronato) en niños con osteogénesis imperfecta (OI)

Luz María Sánchez-Sánchez*, Alfredo Uriel Cabrera-Pedroza, Gerardo Palacios-Saucedo y Beatriz de la Fuente-Cortez

Servicio de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) N.º 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, N.L.

Resumen

Introducción: El ácido zoledrónico o zolendronato es un bisfosfonato potente que se está empezando a utilizar en niños con osteoporosis y OI, por lo que podría ser una opción de tratamiento en niños aquejados de esta terrible enfermedad, que prácticamente los condena a una vida de dolor y postración. El objetivo de este trabajo fue evaluar las condiciones clínicas y bioquímicas de los pacientes pediátricos con OI antes y después de recibir el tratamiento con zolendronato. **Resultados:** Se incluyeron 14 pacientes, con una mediana de edad de 6 años (6 meses-14 años), 8 (57.1%) del sexo masculino y 6 (42.9%) del femenino, y 19 kg (5.8-45 kg) de peso. Respecto al tipo de OI, 6 (42.9%) eran de tipo I; 6 (42.9%), de tipo III, y 2 (14.2%), de tipo IV. La puntuación en la escala funcional previa al tratamiento con zolendronato fue de 4 (1-9) y la posterior, de 6 (2-9) ($p = 0.001$). La intensidad del dolor antes del tratamiento con zolendronato fue de 2 (1-9) y después, de 0 (0-2) ($p = 0.008$). El número de fracturas previas al tratamiento fue 5 (1-15) y el posterior, 1 (0-2) ($p = 0.001$). No hubo diferencias significativas en las mediciones de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y parathormona. **Conclusiones:** El zolendronato disminuye la frecuencia de fracturas y el dolor en niños con OI, y mejora la clase funcional de Bleck. Los efectos adversos más frecuentes fueron fiebre y dolor óseo en los cinco días posteriores a la infusión, que cedieron con paracetamol. No se observaron efectos adversos a largo plazo como hipocalcemia o hipoparatiroidismo.

PALABRAS CLAVE: Osteogénesis imperfecta. Ácido zoledrónico (zolendronato).

Abstract

Introduction: Zoledronic acid or zoledronate is a potent bisphosphonate that recently has been used in children with osteoporosis and osteogenesis imperfecta (OI), so it could be an option in the treatment of children with this terrible disease that virtually condemns them to a life of pain and prostration. The aim of this study was to evaluate the clinical and biochemical conditions of pediatric patients with OI before and after treatment with zoledronate. **Results:** We included 14 patients, median age six years (6 months to 14 years), eight (57.1%) males and six (42.9%) females, weight 19 kg (5.8-45 kg). According to the type of OI, six (42.9%) were type I, six (42.9%) type III, and two (14.2%) type IV. The functional score (Bleck) previous to treatment was 4 (1-9) and 6 (2-9) after treatment ($p = 0.001$). Pain intensity prior to zoledronate was 2 (1-9) and 0 (0-2) after ($p = 0.008$). Previous fractures five (1-15) and post-treatment one (0-2) ($p = 0.001$). There were no significant differences in calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and parathyroid hormone. **Conclusions:** Zoledronic acid decreases the number of bone fractures and pain in children with osteogenesis imperfecta and improves functional status. The most common side effects were fever and bone pain within five days after the infusion,

Correspondencia:

*Luz María Sánchez-Sánchez
Av. Lincoln y Gonzalitos, s/n
Col. Morelos, C.P. 64180, Monterrey, N.L.
E-mail: lutzsanchez68@hotmail.com

Fecha de recepción: 23-10-2013

Fecha de aceptación: 19-05-2014

which disappear with paracetamol. No adverse long-term effects such as hypocalcemia or hypoparathyroidism were reported.
(Gac Med Mex. 2015;151:164-8)

Corresponding author: Luz María Sánchez Sánchez, luzsanchez68@hotmail.com

KEY WORDS: Osteogenesis imperfecta. Zoledronic acid. Zoledronate.

Introducción

La OI, también conocida como «enfermedad de huesos frágiles», se caracteriza por una disfunción del tejido conectivo debido a mutaciones en los genes *COL1A 1* y *COL1A 2* que codifican las cadenas del colágeno de tipo I^{1,2}. Sillence, et al. determinaron cuatro tipos de OI: tipo I, con ninguna o mínima deformidad; tipo II, letal en la etapa perinatal; tipo III, severamente deformante, y tipo IV, moderadamente deformante³. En años recientes se han agregado otros cuatro tipos: el tipo V se refiere a la enfermedad moderada o severa que frecuentemente causa deformidad y baja estatura, con dientes y escleróticas normales; el tipo VI es una enfermedad moderada con compresión vertebral, con escleróticas azules o blancas, y dientes normales; el tipo VII es muy similar al II, pero con la cabeza más pequeña, y las escleróticas pueden ser blancas o levemente azuladas, y el tipo VIII es similar al III, pero con la cara redonda, las escleróticas normales y el tórax en barril⁴. El pronóstico está determinado por el grado de fragilidad ósea; el más severo es el tipo II, ya que los niños fallecen en la etapa prenatal o durante las primeras semanas de vida, con fracturas múltiples⁵⁻⁷.

Los objetivos del tratamiento van encaminados a solucionar los problemas más frecuentes de la OI, aumentar la masa ósea, disminuir el número de fracturas, mantener la estatura normal y lograr que el niño tenga una vida lo más cercana posible a la normalidad⁸⁻¹⁰.

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la reabsorción ósea, disminuyendo el número y actividad de los osteoclastos; esto hace que mejore la forma y densidad de las vértebras, aumente el diámetro cortical, haya mayor volumen del hueso, etc.¹¹⁻¹³. Se han usado algunos bifosfonatos orales y parenterales en un intento de tratar a los niños con OI, con resultados variables¹⁴⁻¹⁸. El pamidronato intravenoso ha sido el más utilizado y ha demostrado que reduce la incidencia de fracturas, así como la resorción del hueso, aumentando la densidad ósea y mejorando el tamaño de los cuerpos vertebrales¹⁹. Sin embargo, algunos hospitales no tienen acceso a este medicamento.

El zolendronato es un potente bifosfonato con el que se ha reportado mejoría en la densidad ósea y la remodelación del hueso^{20,21}. Este medicamento fue creado para pacientes adultos con mieloma múltiple y otras osteopenias severas, así como hipercalcemia maligna, pero en fechas recientes han empezado a hacerse algunos estudios en niños. Existen nuevas publicaciones que reportan la eficacia y seguridad de este medicamento en pacientes pediátricos con osteoporosis y en OI²¹⁻²³. El propósito de este estudio fue evaluar la evolución clínica y bioquímica de niños con OI antes y después de recibir un tratamiento con zolendronato, ya que este medicamento puede ser una nueva opción de manejo en niños con OI, evitando así una vida de dolor, sufrimiento y discapacidad.

Material y métodos

Se realizó un estudio de intervención, en el que se incluyeron niños con OI que acudieron al Hospital de Especialidades de Monterrey, en Nuevo León, durante los años 2011 a 2013, y que decidieron participar mediante consentimiento informado. Se evaluaron de forma previa al tratamiento las variables sociodemográficas, el tipo de OI, el número de fracturas, la escala de dolor y el puntaje en la escala funcional de Bleck. Se determinaron el calcio sérico, la fosfatasa alcalina, el fósforo y la parathormona.

El ácido zoledrónico (zolendronato) se administró a 0.05 mg/kg en solución fisiológica en infusión con una duración de 1-2 h de forma semestral. Los pacientes fueron monitorizados cada 3-6 meses: número de fracturas, dolor, funcionalidad y estudios bioquímicos y de gabinete.

El análisis se hizo con estadística descriptiva y prueba de Wilcoxon para valorar el antes y el después del tratamiento con zolendronato.

Resultados

Se incluyeron 14 pacientes con diagnóstico de OI, con una mediana de edad de seis años (de 6 meses a 14 años), de los cuales 8 (57.1%) eran del sexo masculino y 6 (42.9%), del femenino, y con un peso

Tabla 1. Características clínicas y tratamiento de 14 niños con OI tratados con zolendronato en un hospital de tercer nivel*

Edad (años)	6 (6 meses-14 años)
Sexo	
Masculino	8 (57.1%)
Femenino	6 (42.9%)
Peso (kg)	19 (5.8-45)
Tipo de osteogénesis	
I	6 (42.9%)
III	6 (42.9%)
IV	2 (14.2%)
Dosis [†]	
2	8 (57.1%)
3	4 (28.6%)
4	2 (14.3%)
Reacciones adversas [†]	
Dolor óseo y fiebre	7 (35.7%)
Cefalea y fiebre	2 (14.3%)
Ningún efecto adverso	5 (50%)
Tratamiento de soporte [†]	
Calcio	4 (28.5%)
Calcitriol	4 (28.5%)
Paracetamol	9 (57%)

*Valores expresados en medianas (rangos).

[†]Número de pacientes.

de 19 kg (5.8-45). Respecto al tipo de OI, 6 (42.9%) eran de tipo I, 6 (42.9%), de tipo III, y 2 (14.2%), de tipo IV. Todos los pacientes recibieron el tratamiento con zolendronato a dosis de 0.05 mg/kg de peso di-luida en solución fisiológica para pasar en 1 o 2 h en infusión intravenosa de forma semestral, con premedicación con paracetamol y difehidramina a dosis única. Ocho pacientes (57.1%) recibieron dos dosis,

4 (28.6%), tres dosis, y 2 (14.3%), cuatro dosis. Presentaron reacciones adversas 7 pacientes (50%), de los cuales cinco tuvieron dolor óseo y fiebre de dos a cinco días tras la administración del medicamento, y dos tuvieron fiebre y cefalea. Ningún paciente presentó exantema, náusea, vómito u otros efectos adversos inmediatos o posteriores a la aplicación del zolendronato. Se dio tratamiento de soporte con calcio a cuatro pacientes, calcitriol a cuatro y una terapia combinada con ambos medicamentos a otros cuatro. Se proporcionó paracetamol a todos los pacientes con la indicación de darlo en los primeros cinco días tras la infusión en caso de fiebre o dolor, pero sólo nueve pacientes reportaron haberlo necesitado, sobre todo después de la primera dosis; en las dosis posteriores refirieron menos molestias y no hubo necesidad de medicamentos (Tabla 1).

Los pacientes fueron evaluados antes y después de recibir el tratamiento con zolendronato. La puntuación en la escala funcional de Bleck antes del tratamiento fue de 4 (rango: 1-9) y después, de 6 (2-9) ($p = 0.001$). En la evaluación de la intensidad del dolor se encontró un valor previo de 2 (0-9) y uno posterior de 0 (0-2) ($p = 0.008$). El número de fracturas previas al empleo del medicamento fue 5 (1-15) y después del tratamiento, 1 (0-2) ($p = 0.001$). Las mediciones de calcio sérico previas fueron de 9.5 ± 0.16 mg/dl y los valores de control posteriores al empleo del fármaco, de 9.7 ± 0.2 mg/dl ($p = 0.510$). Los niveles de fósforo sérico antes del tratamiento fueron de 5.2 ± 0.3 mg/dl, y de 5.3 ± 0.2 mg/dl posteriormente ($p = 0.828$). La fosfatasa alcalina pretratamiento fue de 242 ± 23.3 mg/dl, y de 219 ± 27.8 postratamiento ($p = 0.167$). La parathormona fue de 29.4 ± 7.9 pcg/dl antes del manejo y de 49.9 ± 16 posteriormente ($p = 0.444$) (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados obtenidos antes y después del tratamiento con zolendronato en 14 niños con OI*

	Antes	Después	p
Puntaje en la escala de Bleck	4 (1-9)	6 (2-9)	0.001
Puntaje en la escala análoga de dolor	2 (1-9)	0 (0-2)	0.008
Fracturas previas	5 (1-15)	1 (0-2)	0.001
Calcio	9.5 ± 0.16	9.7 ± 0.2	0.510
Fósforo	5.2 ± 0.3	5.3 ± 0.2	0.828
Fosfatasa alcalina	242 ± 23.3	219 ± 27.8	0.167
Parathormona	29.4 ± 7.9	49.9 ± 16	0.444

*Valores expresados en medianas (rangos) y medias con desviación estándar.

Discusión

La OI es una enfermedad genética causada por una mutación en los genes que codifican las cadenas de colágeno de tipo I (*COL1A 1*, localizado en el cromosoma 17, y *COL1A 2*, localizado en el cromosoma 7), la cual se caracteriza por una disfunción del tejido conectivo. Su presentación clínica es muy variable: los individuos afectados son susceptibles de sufrir fracturas ante traumatismos leves, su masa ósea es reducida, presentan una talla baja, deformidades esqueléticas progresivas, escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta, laxitud articular y sordera en la edad adulta. Inicialmente Sillence, et al. describieron cuatro tipos de OI, pero posteriormente se agregaron otros cuatro en base a las características clínicas. La clasificación de la enfermedad depende de los datos clínicos y radiológicos, de la edad en que emplezan las fracturas, las deformidades y las secuelas, así como de la capacidad para deambular, las escleras azules, etc.; en ocasiones es difícil determinar su clasificación debido a la gran heterogeneidad clínica de la OI^{1-5,25}. En un estudio realizado por Deike y Kok, et al. con 37 pacientes, el 13% presentaron OI de tipo I, el 23.6%, OI de tipo III, y el 32.4%, OI de tipo IV²⁴. En otro reporte realizado en Colombia por Lazala y Solaque, en donde se estudiaron 33 pacientes con OI tratados con pamidronato, hubo 9 (27.3%) pacientes de tipo I, 1 (3%) de tipo II, 9 (27.3%) de tipo III y 14 (42.4%) de tipo IV²⁶. En este estudio se incluyeron 14 pacientes: el 42.9% de tipo I, el mismo porcentaje de tipo III y sólo dos de tipo IV, a diferencia de lo reportado en los artículos anteriores, donde había más pacientes del tipo IV. No se incluyeron pacientes del tipo II, que es letal en los primeros días o meses de vida.

El tratamiento depende de la severidad de la enfermedad y la edad del paciente, pero en todos los casos se dirige a mantener la función y autonomía. Los objetivos del tratamiento van encaminados a aumentar la masa ósea, disminuir el número de fracturas, mantener una estatura normal y lograr que el niño tenga una vida lo más cercana posible a la normalidad^{7,8}. Los bifosfonatos han sido aceptados como parte del tratamiento de niños con OI. Estos compuestos son análogos del pirofosfato, pueden administrarse de forma oral o parenteral y se caracterizan por su rápida y fuerte unión a los cristales de hidroxapatita en el mineral óseo. Se han usado algunos bifosfonatos orales y parenterales en un intento de tratar a los niños con OI, con resultados variables. El alendronato, el pamidronato, el risedronato y el olpadronato han sido ampliamente

utilizados en estudios previos¹⁴⁻¹⁸. Estos medicamentos no están disponibles dentro del cuadro básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), pero desde hace algunos años se cuenta con un bifosfonato que inicialmente fue ideado para el tratamiento del mieloma múltiple en adultos pero que posteriormente demostró su eficacia para otras enfermedades con osteopenia severa. El zolendronato pertenece al grupo de bifosfonatos que contienen nitrógeno, al igual que el alendronato, el pamidronato y el risedronato. Es un potente bifosfonato con el que se ha reportado mejoría en la densidad ósea y en la remodelación del hueso^{20,21}. Existen publicaciones que reportan la eficacia y seguridad de este medicamento en pacientes pediátricos con osteoporosis y en OI²¹⁻²³. En este estudio se utilizó el zolendronato según las dosis recomendadas por Vuorimies, et al., que han demostrado eficacia reduciendo el número de fracturas y pocos efectos adversos, como cefalea, náusea, vómito, exantema, fiebre y dolor óseo (*flu-like*)²³. En base a este conocimiento, se decidió premedicar a los pacientes con difenhidramina y paracetamol de forma previa a la infusión de zolendronato, y tras la infusión se administró paracetamol en caso de síntomas relacionados con el medicamento. Todos los pacientes recibieron por lo menos dos dosis, y la mitad de ellos recibieron hasta tres y cuatro de forma semestral, por lo que el seguimiento duró 18-24 meses. Las reacciones adversas más frecuentes fueron fiebre leve y dolor óseo durante los primeros cinco días posteriores a la infusión, que se controlaron con paracetamol; en las infusiones siguientes los pacientes refirieron menos síntomas relacionados con el medicamento; incluso la mitad de los niños reportaron que no habían tenido ningún síntoma relacionado con el medicamento.

En un estudio colombiano en el que se utilizó pamidronato en pacientes con OI se encontró una disminución en la incidencia de fracturas estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Quince de los 33 pacientes tratados no presentaron fracturas después de iniciar pamidronato (45.4%). También fue evaluado el dolor en la escala verbal análoga: de forma previa al tratamiento fue de 3.97, y disminuyó a 1.28, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). De ocho pacientes clasificados en la escala funcional como Bleck, tres la modificaron hacia la deambulación²⁶. En el estudio realizado por Kok, et al., en el cual los pacientes recibieron olpadronato, se encontraron diferencias en la calidad de vida reflejadas en los cambios conductuales ($p < 0.05$), además de una disminución significativa del dolor y la incidencia

de fracturas ($p < 0.03$). En este estudio, que incluyó a 14 pacientes, se encontró una mejoría importante en la escala funcional de Bleck, con una diferencia estadísticamente significativa antes y después del zolendronato; incluso algunos pacientes que no deambulaban lograron la deambulación con ayuda, y los que deambulaban con ayuda lograron hacerlo sin apoyo. Hubo un descenso importante en el número de fracturas posteriores al tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa, y consideramos que esto repercute de manera directa en el dolor, ya que también hubo una disminución importante en la escala analógica del dolor: con menos fracturas y menos procedimientos quirúrgicos los niños refieren menos dolor y, por lo tanto, mejora su calidad de vida. Los efectos adversos a largo plazo de los bifosfonatos son la hipocalcemia, la elevación de la fosfatasa alcalina y el fósforo, y el hipoparatiroidismo²¹⁻²³; estos parámetros fueron monitorizados, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas antes y después del medicamento, por lo que no se modificaron, y no se reportaron efectos adversos a largo plazo. Ocasionalmente, los pacientes requirieron un aporte de calcio y vitamina D, sobre todo los niños más pequeños, pero no porque hubieran sufrido alguna disminución en los niveles de calcio o parathormona, sino de forma profiláctica; se lograron retirar durante el seguimiento, ya que se corroboraron niveles normales de este ion durante los controles en la consulta externa.

En la última década, en diferentes centros médicos del mundo, se ha investigado el uso de bifosfonatos en niños con OI, con resultados favorables incrementando el índice de masa ósea y disminuyendo la incidencia de fracturas y dolor. El ácido zoledrónico o zolendronato es un bifosfonato potente que constituye una opción de tratamiento en niños aquejados de esta terrible enfermedad, cuyas fracturas frecuentes los condenan a una vida de dolor y discapacidad. Éste es el primer estudio realizado en México que valora la eficacia del zolendronato en niños con esta enfermedad, y que demuestra la eficacia de este bifosfonato

disminuyendo el dolor y el número de fracturas en niños con OI, y mejorando además su clase funcional y calidad de vida.

Bibliografía

- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004;363(9418):1377-85.
- Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):153-60.
- Silence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979;16(2):101-16.
- Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, et al. Classification of osteogenesis imperfecta revisited. *Eur J Med Genet*. 2010;53(1):1-5.
- 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.
- Antoniazzi F, Mottes M, Fraschini P, Tato L. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatric Drugs*. 2000;2(6):465-88.
- Davie MW, Haddaway MJ. Bone mineral content and density in healthy subjects and in osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 1994;70(4):331-4.
- Glorieux FG. Treatment of osteogenesis imperfecta: who, why, what? *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:8-11.
- Engelbert RH, Pruijss HE, Beemer FA. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(12):1590-4.
- Bleck EE. Non operative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orth Rel Res*. 1981;(159):111-22.
- Esposito P, Plotkin H. Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current Concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(1):52-7.
- Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S150-62.
- Allgrove J. Bisphosphonates. *Arch Dis Child*. 1997;76(1):73-5.
- Munns CF, Rausch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1235-43.
- Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD005088.
- Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with olpadronate. *Eur J Pediatr*. 1997;156(10):792-4.
- Sakkers R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: 2 year randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2004;363(9419):1427-31.
- Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S163-5.
- Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22(1):55-63.
- Almeida M, Uenis T, Guarniero R. The effect of zoledronate Turing bone Ealing. *J Orthopaed Traumatol*. 2010;11(1):7-12.
- Panigrahi I, Das RR, Sharda S, Marwaha RK, Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab*. 2010;28(4):451-5.
- Vuorimies I, Toivalainen-Salo S, Hero M. Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Peadiatr*. 2011;75(5):546-53.
- Kok D, Sakkers R, Janse A, et al. Quality of life in children with osteogenesis imperfecta treated with oral bisphosphonates (Olpadronate): a 2-year randomized placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2007;166(11):1155-61.
- Herreros F, Ascurra M. Las osteogenesis imperfectas: revisión del tema. *Pediatri (Asuncion)*. 2008;35(1):33-7.
- Lazala O, Solaque H. Terapia con bisfosfonatos en osteogenesis imperfecta. *Rev Col Or Tra*. 2009;23(2):109-14.