

Artículo original

El tratamiento con bifosfonatos mejora la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de osteogénesis imperfecta

Cuevas-Olivio R,* Alejo-Fuentes LJ,** Alejo-Fuentes LF,*** Campos-Angulo G****

Instituto Nacional de Rehabilitación «Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra»

RESUMEN. *Introducción:* La osteogénesis imperfecta (OI) es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, las cuales cursan con la presencia de fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja. El tratamiento con bifosfonatos en los pacientes con diagnóstico de OI ha demostrado un decremento en la frecuencia de fracturas, así como una mejoría en la densidad ósea vertebral. Existe poca evidencia sobre la calidad de vida en pacientes con OI posterior al tratamiento con bifosfonatos. ¿Los bifosfonatos mejoran la calidad de vida de los pacientes con OI? *Material y métodos:* Se trata de un ensayo prospectivo, de intervención deliberada, ensayo clínico autocontrolado. Nueve pacientes que se encontraban entre las edades de dos y 13 años con diagnóstico de OI fueron tratados con ácido zolendrónico. Se realizó una medición de la calidad de vida en los pacientes previa y posteriormente. Para la medición de la calidad de vida de los pacientes utilizamos la encuesta de calidad de vida PedsQL 4.0 que fue aplicada tanto a los niños como a los padres. *Resultados:* En la encuesta de calidad de vida efectuada a los padres se observó un incremento en las cuatro dimensiones evaluadas. En la encuesta realizada a los niños se apreció un aumento en dos dimensiones. El número de frac-

ABSTRACT. *Introduction:* Osteogenesis imperfecta (OI) is defined as a heterogeneous group of hereditary diseases, which present with the presence of bone fragility, frequent fractures, bone deformities and short stature. Treatment with bisphosphonates in patients with diagnosis of OI has shown a decrease in the frequency of fractures, as well as an improvement in vertebral bone density. There is little evidence on quality of life in patients diagnosed with OI treated with bisphosphonates. Therefore this study evaluated the quality of life of patients diagnosed with OI after treatment with bisphosphonates. *Material and methods:* It is a prospective, deliberate intervention, self-controlled clinical trial. Nine patients with ages between two and thirteen ages and diagnosed with OI were treated with Zolendronic, a quality of life measurement was performed in the patients before and after the application. For measuring the quality of life in the patients we used the PedsQL 4.0 quality of life survey that was applied to both children and parents. *Results:* In the quality of life survey performed on the parents, an increase was observed in the four dimensions evaluated. In the survey made on the children two dimensions showed a significant increase. The number of fractures

Nivel de evidencia: IV

* Médico Ortopedista adscrito al Servicio de Ortopedia Pediátrica del Instituto Nacional de Rehabilitación. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Ortopedia Pediátrica (UNAM-INR).

** Médico Ortopedista (UNAM). Cirugía de Mano y Microcirugía por la Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Rehabilitación/Hospital Ángeles Pedregal (CDMX).

*** Estudiante de Medicina. Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto», San Luis Potosí, San Luis Potosí.

**** Médico Ortopedista (U de G). Cirugía de Mano y Microcirugía por la Universidad Nacional Autónoma de México. Institución: Instituto Nacional de Rehabilitación/Hospital Ángeles Pedregal (CDMX).

Dirección para correspondencia:

Dr. Ramiro Cuevas Olivio

Calle Río Bamba Núm. 639, 1er piso consultorio 135, Col. Magdalena de las Salinas, Alcaldía Gustavo A. Madero, C.P. 07760, Ciudad de México.
Tel. 57547858

E-mail: ramicuo@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medicgraphic.com/actaortopedia>

turas disminuyó posterior al tratamiento. **Conclusiones:** Existe una correlación entre la disminución del número de fracturas y la percepción que tienen tanto los padres como los niños en la calidad de vida posterior al tratamiento con bifosfonatos.

Palabras clave: Osteogénesis imperfecta, tratamiento, bifosfonatos, fracturas.

decreased after the treatment. **Conclusions:** There is a correlation between the decrease in the number of fractures and the perception that both parents and children have in the quality of life after treatment with bisphosphonates.

Key words: Osteogenesis imperfecta, treatment, biphosphonates, fractures.

Introducción

La OI es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, cuya función es proporcionar soporte y resistencia a la tracción en los tejidos, especialmente el hueso. Las consecuencias de la alteración de este colágeno a nivel del hueso son: disminución de la matriz ósea, alteración de la estructura ósea y osteopenia. Esto supone la presencia de fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja.^{1,2,3,4}

Los principios del tratamiento de la OI se han enfocado en dos tipos de tratamiento: el tratamiento médico y el tratamiento quirúrgico. En cuanto al tratamiento médico, desde la década de 1990 se ha estudiado el uso de bifosfonatos en el tratamiento sintomático de esta enfermedad, demostrando decrecimiento en la frecuencia de fracturas, así como mejoría en la densidad ósea vertebral. Los bifosfonatos son drogas antirreabsorptivas que se unen al osteoclasto y promueven su apoptosis.

El uso de bifosfonatos se extendió posterior a un estudio observacional publicado en 1998 por Glorieux, en el cual se aplicó pamidronato a 30 pacientes con diagnóstico de OI severa con un seguimiento de 1.3 a cinco años, obteniendo como resultado una mejoría en la densidad mineral ósea, aumento en el tamaño de los cuerpos vertebrales, disminución en niveles de fosfatasa alcalina sérica y de fracturas.

La literatura con la que se cuenta, tanto nacional como internacional, es escasa en relación a la modificación de la calidad de vida de los pacientes con OI tratados con bifosfonatos. Por tal motivo, es necesario valorar los cambios que se pudieran encontrar en los pacientes pediátricos con OI posterior a la aplicación de bifosfonatos. El objetivo de este estudio es determinar las modificaciones que pueden presentarse en relación a la calidad de vida de los pacientes con OI posterior a 18 meses de inicio del tratamiento médico con bifosfonatos.

Material y métodos

Se trata de un ensayo prospectivo, de intervención deliberada, ensayo clínico autocontrolado.

A todos los padres de los pacientes se les otorgó información sobre el medicamento que se aplicaría, así como los posibles efectos adversos que se podían presentar. Se les informó acerca de los beneficios que se esperaba lograr, asi-

mismo se les proporcionó y firmó un consentimiento informado tanto al ingresar a la Fundación Angelitos de Cristal como previo a la aplicación del medicamento.

El medicamento se aplicó en centros hospitalarios que cuentan con personal médico y paramédico capacitado para resolver efectos adversos que se pudiesen presentar durante y posterior a la aplicación del medicamento.

Muestra de pacientes: se incluyeron en el estudio pacientes de cualquier sexo, con diagnóstico de OI, en edades de entre cero y 18 años, que no contaran con tratamiento médico previo con bifosfonatos y no se hubieran sometido a tratamiento quirúrgico previo. Se excluyó a los pacientes que presentaron otra enfermedad que condicione fragilidad ósea y que tuvieran trastornos del metabolismo óseo. Además se tomaron en cuenta criterios de eliminación, los cuales fueron pacientes que no asistieron a citas programadas, aquéllos que presentaron reacciones adversas graves al medicamento, así como los que renunciaron de manera voluntaria al estudio. El muestreo se realizó en la consulta externa de la Fundación Angelitos de Cristal con el apoyo del personal médico y de trabajo social.

Intervención: se administró ácido zoledrónico a dosis de 0.05 mg/kg de peso en infusión cada seis meses por períodos de 18 o 24 meses, en algunos pacientes se aplicaron tres dosis, mientras que en otros se aplicaron cuatro dosis.

Para la medición de los cambios en la calidad de vida se utilizó la encuesta de calidad de vida PedsQL 4.0, la cual fue aplicada tanto a los padres como a los niños. El PedsQL es un sistema de medición de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) para una amplia franja de edad, desde niños de dos años hasta adolescentes de 18. Consta de un módulo general, distribuido en cuatro escalas o dimensiones: a) funcionamiento físico; b) funcionamiento emocional; c) funcionamiento social y d) funcionamiento escolar. Esta encuesta varía para cada grupo de edad tanto para los niños como para los padres. Las Tablas 1 a 4 nos muestran un ejemplo de las preguntas contenidas en el cuestionario.

Se elaboró una hoja de recolección de datos por paciente que contenía las variables a vigilar. Dicha hoja se llenó con los datos obtenidos durante el internamiento para aplicación del medicamento, así como en las consultas de seguimiento.

Mediciones y cálculos: las variables independientes fueron ácido zolendrónico, 0.05 mg/kg de peso en infusión y periodicidad de seis meses.

Variables interviniientes: edad, sexo y número de fracturas previas al tratamiento.

Variables dependientes: PedsQL: versión 4.0 español.

Análisis estadístico: las formas de distribución de las variables numéricas se contrastaron con el estadístico de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de medias de los resultados de la encuesta antes y después de los bifosfonatos se efectuó con t de Student para muestras relacionadas y las correlaciones bivariadas con el estadístico r de Pearson. El error alfa se fijó a 0.05. El análisis se realizó con el paquete SPSS ver 17.0 para Windows.

Resultados

De los nueve pacientes se registraron cinco masculinos y cuatro femeninas; con una edad promedio de 6.78 con una desviación estándar de 4.05 (rango 2-13) años. Los tiempos de diagnóstico tuvieron una media de 6.3 ± 4.4 (rango 2-13) años.

El promedio de fracturas previas era de 8.4 ± 5.8 , con un rango de 2-20; sin embargo, posterior al tratamiento con bifosfonatos, únicamente se presentó una fractura en un niño de dos años en el fémur. Los pacientes fueron evaluados cada seis meses a partir de la primera dosis. Las dosis aplicadas de bifosfonatos fueron tres y cuatro, mínimas y máximas respectivamente. Cuatro pacientes mostraron un efecto adverso, el cual fue fiebre, con una duración de uno

Tabla 3: Se presentan las preguntas realizadas a los pacientes y a los padres en la dimensión de funcionamiento social.

Paciente	Padre
Me cuesta llevarme bien con otros chicos	Llevarse bien con otros chicos
Los otros chicos no quieren ser mis amigos	Otros chicos no quieren ser sus amigos/as
Los otros chicos se burlan de mí	Otros chicos se burlan de él o ella
No puedo hacer las mismas cosas que otros chicos de mi edad	No poder hacer cosas que otros chicos de su edad pueden hacer
Me cuesta seguir el ritmo cuando juego con otros chicos	Poder mantener el mismo ritmo que otros chicos

Tabla 4: Se presentan las preguntas realizadas a los pacientes y a los padres en la dimensión de funcionamiento escolar.

Paciente	Padre
Me cuesta poner atención en clase	Prestar atención en clase
Me olvido de las cosas	Olvidarse de cosas
Me cuesta estar al día con los deberes y las actividades en clase	Estar al día con las tareas y las actividades en clase
Falto a la escuela porque no me siento bien	Faltar a la escuela porque no se siente bien
Falto a la escuela para ir al doctor o al hospital	Faltar a la escuela para ir al doctor o al hospital

Tabla 1: Se presentan las preguntas realizadas a los pacientes y a los padres en la dimensión de funcionamiento físico.

Paciente	Padres
Me cuesta caminar más de una cuadra	Caminar más de una cuadra
Me cuesta correr	Correr
Me cuesta hacer deportes o ejercicios	Participar en actividades deportivas o hacer ejercicio
Me cuesta levantar objetos pesados	Levantar algo pesado
Me cuesta ducharme o bañarme solo/a	Bañarse o ducharse solo/a
Me cuesta ayudar en casa	Tener dificultad para hacer quehaceres en la casa
Tengo dolor	Tener dolor
Me siento cansado/a	Sentirse cansado

Tabla 2: Se presentan las preguntas realizadas a los pacientes y a los padres en la dimensión de funcionamiento emocional.

Paciente	Padre
Me siento asustado/a o con miedo	Sentirse asustado/a o con miedo
Me siento triste o decaído/a	Sentirse triste
Me siento enojado/a	Sentirse enojado/a
Me cuesta dormir	Tener dificultad para dormir
Me preocupo por lo que me pueda pasar	Sentirse preocupado/a por lo que le pueda pasar

a tres días. Sólo uno de los nueve pacientes presentó una fractura en fémur posterior a la aplicación de bifosfonatos.

En relación con la encuesta de calidad de vida efectuada a los padres ($n = 9$) se observaron cambios significativos en las dimensiones del estado físico de 42.3 a 56.9 puntos ($p = 0.026$), se detectaron cambios significativos en las dimensiones de actividades sociales de 34.4 a 51.6 puntos ($p = 0.008$), se observaron cambios significativos en las dimensiones del centro donde se desarrollan de 42.7 a 60.7 puntos ($p = 0.015$), el estado emocional que inició con una media de 69.4 puntos, finalizó con 82.2 puntos ($p = 0.012$) (*Figura 1*). En la encuesta realizada a los niños ($n = 5$) se observó un incremento en la dimensión de salud física de 42.4 puntos a 57.4 puntos ($p = 0.049$) y en la dimensión del estado emocional de 58 puntos a 77 puntos ($p = 0.027$). En el resto de la encuesta no hubo cambios significativos (*Figura 2*).

La edad se correlacionó con el porcentaje de cambio de la salud física en la parte correspondiente a la encuesta contestada por los niños ($r = 0.689$, $p = 0.04$), además de correlacionarse con el porcentaje de cambio del estado emocional de los niños ($r = 0.757$, $p = 0.018$) y con el porcentaje de cambio del estado emocional según la encuesta de los padres ($r = 0.524$, $p = 0.148$). Nótese que en todos los casos a mayor edad del niño mayor fue el porcentaje de cambio en las pun-

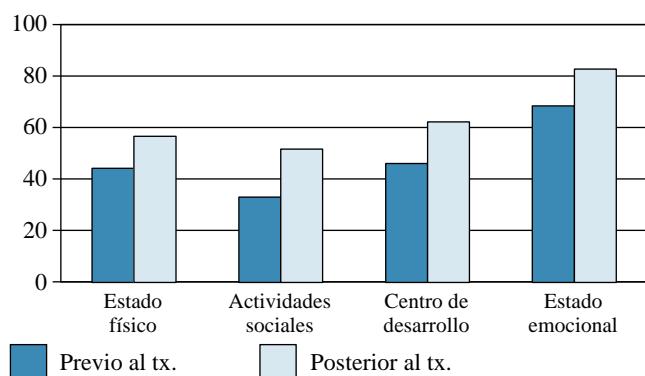
tuciones de la encuesta en las dimensiones de salud física y estado emocional tanto por la encuesta a los niños como la de los padres.

Es importante resaltar que el porcentaje de cambio de la salud física del niño se correlacionó intensamente con el porcentaje de cambio del estado emocional del niño con $r = 0.951$ ($p = 0.0001$).

Finalmente, el porcentaje de cambio en el estado emocional de la encuesta de los padres tuvo promedios diferentes según el sexo del niño ($p = 0.034$), el cambio en el estado emocional de los padres alcanzó un incremento de 29.1% cuando el paciente era del sexo masculino y sólo 5.4% si era femenino ($p = 0.034$).

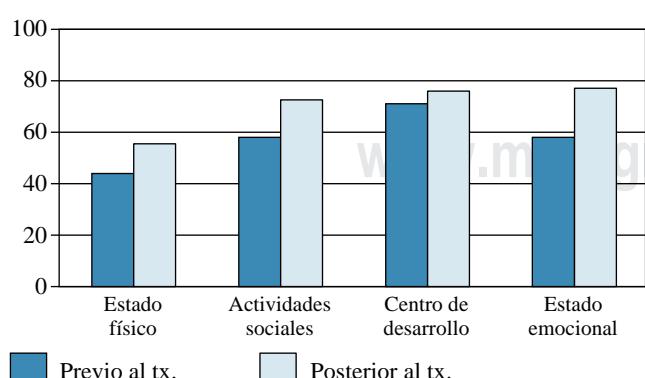
Discusión

Mejorar la calidad de vida en un paciente es el pilar de todo tratamiento, ya sea médico o quirúrgico, en el caso de la OI, la cual es una enfermedad verdaderamente incapacitante, es importante ofrecer un tratamiento temprano para evitar complicaciones y así mejorar la calidad de vida del paciente. Por lo tanto, es esencial evaluar si el tratamiento en verdad genera un bienestar en los pacientes.



Tx = Tratamiento con bifosfonatos.

Figura 1: Resultados con base en la encuesta realizada a los padres (n = 9).



Tx = Tratamiento con bifosfonatos.

Figura 2: Resultados con base en la encuesta realizada a los niños (n = 5).

La mejoría en la calidad de vida en los pacientes con diagnóstico de OI fue estadísticamente significativa. En cuanto al número de fracturas previo y posterior al uso del medicamento fue notoriamente hacia la mejoría. La mejoría en el número de fracturas se encuentra directamente relacionada con la mejoría en la calidad de vida encontrada en el estudio.

Se apreciaron cambios estadísticamente significativos sólo en dos rubros evaluados en los niños, lo que nos traduce que tanto en las actividades sociales, como en el desarrollo escolar puede existir una falta de seguridad para desenvolverse de manera adecuada, también nos indica que puede haber una estrecha relación entre el estado físico y el estado emocional.

La literatura previa en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con diagnóstico de OI ha demostrado desde la década de los 90 que existe una disminución en la resorción ósea y un aumento en la densidad ósea (Glorieux et al. 1998).^{5,6,7}

Virginia Fano evaluó en 2013 la calidad de vida en niños con diagnóstico OI, demostrando que hay un gran impacto de esta enfermedad en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de esto, no existen estudios que evalúen la calidad de vida previa y posterior a una intervención con bifosfonatos, lo cual resalta la importancia y el objetivo de este estudio.

Encontramos algunas limitaciones para este estudio, la principal es que no tenemos un grupo control con el cual tener comparaciones precisas, otra debilidad fue el número de pacientes, ya que al ser una patología con una incidencia de 1/20,000 es difícil conjuntar un gran número de pacientes que no tengan un tratamiento ya establecido para su patología de base. Se demostró un aumento relativo en la calidad de vida y una disminución en el número de fracturas de los pacientes con OI tratados con bifosfonatos. Aunque este estudio demuestra una mejoría en la calidad de vida de los niños con diagnóstico de OI, existen interrogantes fundamentales con respecto a la calidad de vida a largo plazo con el uso de bifosfonatos. Las dimensiones de la encuesta, cuyo impacto en la calidad de vida no fue percibido por los niños, podrían estar influenciadas por eventos previos al tratamiento.

Bibliografía

1. Fano V, Del Pino M, Rodríguez CM, Buceta S, Obregón MG. Osteogénesis imperfecta: estudio de la calidad de vida en los niños. *Arch Argent Pediatr.* 2013; 111(4): 328-31.
2. Wang Z, Yang Z, Ke Z, Yang S, Shi H, Wang L. Mutations in COL1A1 of type I collagen genes in Chinese patients with osteogenesis imperfecta. *J Investig Med.* 2009; 57(5): 662-7.
3. Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Stefan GT, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surgery.* 2008; 16: 356-66.
4. Gutiérrez-Díez MP, Molina-Gutiérrez MA, Prieto-Tato L, Parra-García JI, Bueno-Sánchez AM. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013; 4(160): 75-85.
5. Glorieux FH, Bishop N, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers RT. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998; 339(14): 947-95.
6. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2): 400-9.
7. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R, Herring JA. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2005; 25(6): 786-91.