



**Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina**

*Tratamiento combinado con Hormona de
Crecimiento y Bifosfonatos en pacientes
afectos de Osteogénesis Imperfectas severas.*

TESIS DOCTORAL
Isabel González Casado

Director

Prof. Dr. D. Ricardo Gracia Bouthelier

Madrid, 2007

A mis padres por su entrega y cariño; a Miguel y a mis hijas, Isabel, María, Raquel y Cristina, por su apoyo, su amor y su paciencia; a toda mi familia y a mis amigos por sus ánimos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero transmitir mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que, de una u otra forma, han contribuído en la realización de este trabajo:

Al profesor Dr. Ricardo Gracia Bouthelier, mi maestro, un ejemplo de trabajo con entusiasmo y de capacidad incansable para dirigir y organizar proyectos de investigación de gran prestigio. Por haberme transmitido lo que sé, una gran cantidad de conocimientos teóricos y el buen hacer médico en el campo de la Endocrinología Pediátrica. Por haber aceptado la dirección de esta tesis y por su consejo y apoyo más allá de lo necesario para la redacción de este trabajo.

Al infatigable e incondicional Dr. Javier Mateos por su contribución decisiva al desarrollo de este estudio.

A mis compañeros del Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Universitario de “La Paz”, de Madrid. A los médicos: Dr. Oliver, pionero en el estudio de este trabajo, a la Dra. Molina y el Dr. Guerrero por su ayuda. A las enfermeras (a M^a Angeles por su alegría y profesionalidad y su apoyo en todo momento, haciéndome más llevadero el trabajo diario), a las auxiliares y a los residentes, por su ayuda y su ánimo para finalizar esta memoria.

Al Dr. Jesús Díez del Servicio de Preventiva de este Hospital, que me ha ayudado desinteresadamente con el estudio estadístico de este trabajo, con un valioso enfoque clínico.

A todos los niños con osteogénesis imperfecta y a sus padres, que han supuesto en todo momento un ejemplo de entereza, de entusiasmo y agradecimiento, y por los que sigue mereciendo la pena ser médico y avanzar en los conocimientos científicos día a día.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	10
1.- FISIOPATOLOGÍA DEL TEJIDO ÓSEO.....	10
1.a. Estructura y composición del tejido óseo	10
1.b. Resorción y neoformación ósea.....	13
1.c. Regulación de la masa ósea	16
1.d. Métodos para valoración de la la masa ósea.....	17
1. Técnicas de imagen	17
2. Marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea	20
3. Biopsia ósea	22
2.- SÍNDROME OSTEOPORÓTICO.....	23
2.a. Definición	23
2.b. Diagnóstico de osteoporosis	24
2.c. Población pediátrica con riesgo de desarrollar osteoporosis	25
2.d. Profilaxis de la osteoporosis	28
2.e. Tratamiento médico de la osteoporosis	30
3.- OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA	31
3.a. Definición	31
3.b. Clínica.....	32
3.c. Clasificación de la OI	44
3.d. Genética y biología molecular	53
3.e. Histología ósea e Histomorfometría en la OI	59

3.f.	Diagnóstico de la OI	62
1.	Clínica	63
2.	Hallazgos radiológicos	64
3.	Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos	64
4.	Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo	65
5.	Densitometría ósea	67
6.	Biopsia ósea	68
7.	Técnicas de biología molecular	69
3.g.	Diagnóstico diferencial de la OI	70
3.h.	Tratamiento no médico de la OI	72
3.i.	Tratamiento médico de la OI	76
1.	Hormona de crecimiento	76
2.	Bifosfonatos	87
3.	Tratamiento combinado con Hormona de crecimiento y Bifosfonatos	110
3.j.	Tratamientos potenciales en la OI	111

II. OBJETIVOS..... 114

III. MATERIAL Y MÉTODOS 116

1.- PACIENTES..... 116

2.- TRATAMIENTOS REALIZADOS 117

2.a.	Tratamiento con hormona de crecimiento (GH):.....	117
2.b.	Tratamiento combinado de GH más Pamidronato:.....	118
2.c.	Tratamiento con Pamidronato intravenoso en ciclos:.....	119
2.d.	Medidas de rehabilitación	122
2.e.	Tratamiento quirúrgico	122

2.f.	Tratamiento ortopédico.....	124
------	-----------------------------	-----

3.- EVALUACIONES REALIZADAS 124

3.a.	Evaluación clínica.....	125
1.	Anamnesis	125
2.	Exploración física	126
3.	Antropometría	126
3.b.	Evaluación Analítica.....	126
3.c.	Densitometría ósea.....	128
3.d.	Otras exploraciones radiológicas	129
3.e.	Análisis estadístico	130

IV. RESULTADOS 133

1.- RESULTADOS INDIVIDUALES. CASOS CLÍNICOS..... 133

2.- RESULTADOS GLOBALES 202

2.a.	Mejoría clínica	202
1.	Número de fracturas	202
2.	Deformidades óseas	204
3.	Dolores óseos	206
4.	Calidad de vida	207
2.b.	Parámetros antropométricos	207
1.	Talla	208
2.	Peso	214
2.c.	Cambios en la Densidad Mineral Osea.....	218
2.d.	Otros cambios radiológicos	229
2.e.	Cambios bioquímicos	232
2.f.	Reacciones adversas	242

V. DISCUSIÓN	245
1.- INTRODUCCIÓN	245
2.- MEJORÍA CLÍNICA	254
2.a. Número de fracturas.....	254
2.b. Deformidades óseas	257
2.c. Disminución del dolor óseo	259
2.d. Calidad de vida	261
3.- PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	263
3.a. Talla	263
3.b. Peso.....	267
4.- CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA	269
5.- CAMBIOS BIOQUÍMICOS.....	275
6.- REACCIONES ADVERSAS	284
VI. CONCLUSIONES	289
VII. BIBLIOGRAFÍA	292

ABREVIATURAS

Sigla	Significado
BF	Bifosfonatos
BMD ó DMO	Densidad Mineral Osea
CMO	Contenido Mineral Oseo
DE o SD	Desviación estándar
GH	Hormona de crecimiento
GHRH o GRF	Hormona hipotalámica estimuladora de la liberación de GH
HAD	Herencia autonómica dominante
ICTP	Telopéptido Carboxiterminal del colágeno tipo I
IGFs	Factores similares a la insulina
IGF-BP3	Proteína transportadora de la IGF-I
IMC	Indice de masa corporal
NTX	N-telopéptido del colágeno tipo I
OI	Osteogénesis Imperfecta
PICP	Propéptido Carboxiterminal del Procolágeno tipo I
PINP	Propéptido Aminoterminal del Procolágeno tipo I
PTH	Hormona paratiroidea
RX	Radiografía

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1.- FISIOPATOLOGÍA DEL TEJIDO ÓSEO

1.a. Estructura y composición del tejido óseo

El hueso está constituido por varias estirpes celulares y una matriz extracelular. Esta matriz ósea extracelular consta a su vez de una matriz orgánica, formada por fibras de colágeno y material interfibrilar, y de un material mineral óseo inorgánico, que se deposita sobre la matriz orgánica y está compuesto fundamentalmente por calcio y fósforo en forma de cristales de hidroxapatita^{1-3,4}. Esta matriz extracelular mineralizada es la que le confiere al hueso las características de resistencia y elasticidad para servir de soporte al organismo. También el tejido óseo tiene una importante función metabólica, al depositarse sobre él minerales, fundamentalmente calcio y fósforo, y además en su interior alberga la médula ósea hematopoyética⁵.

Según la disposición de las fibras de colágeno, se distinguen dos tipos de hueso en el esqueleto:

- el hueso cortical, de estructura compacta, que representa el 80 % de la masa ósea del organismo, y se localiza principalmente en las diáfisis de los huesos largos. En este hueso las fibras de colágeno se estructuran en láminas que se disponen en paquetes cilíndricos de láminas concéntricas (sistema de Havers);
- el hueso trabecular o esponjoso, de estructura esponjosa, que constituye el 20 % restante de la masa ósea y se localiza en los cuerpos vertebrales, huesos planos y en los extremos de los huesos largos. En este hueso trabecular las láminas tienen una

configuración aplanada y forman trabéculas que se entrecruzan, dejando huecos en los que se asienta el tejido hematopoyético⁴. El hueso trabecular es metabólicamente más activo que el cortical, ya que está próximo a la médula ósea, está más vascularizado y tiene una mayor superficie.

- **Células óseas**

En el tejido óseo existen dos estirpes celulares con orígenes y funciones bien diferenciadas: los osteoblastos y los osteoclastos.

Los *osteoblastos* son células de origen mesenquimal y proceden de un precursor común pluripotencial que puede diferenciarse en mioblastos, fibroblastos y células progenitoras. Las células progenitoras a su vez se pueden diferenciar en adipocitos, condrocitos y preosteoblastos. Los preosteoblastos se diferencian en osteoblastos y éstos en osteocitos (o células maduras) y en las células de revestimiento.

Los osteoblastos están sometidos a un proceso continuo de maduración: con multiplicación, diferenciación a células maduras u osteocitos, y posterior muerte por apoptosis programada^{6,7}.

La proliferación de los osteoblastos está regulada por múltiples factores locales de crecimiento (entre ellos los IGFs o factores similares a la insulina) y además expresan receptores para una gran cantidad de hormonas: PTH, vitamina D, esteroides gonadales, glucocorticoides, hormonas tiroideas y hormona de crecimiento (GH). Además los osteoblastos sintetizan factores locales de crecimiento que, de forma autocrina-paracrina, regulan sus propias funciones y también la de los osteoclastos^{3,8}.

Son las células responsables de la síntesis de la matriz extracelular: tanto del colágeno tipo I (que es la base sobre la que se depositan los cristales de hidroxapatita), como de otras proteínas tales como proteoglicanos, osteocalcina, osteopontina, fosfatasas alcalinas y

otras. Los osteoblastos también sintetizan colagenasas, enzimas claves para el inicio de la resorción ósea.

Por todo esto los osteoblastos son las células clave para el control del metabolismo óseo y para el control del proceso de resorción y neoformación ósea.

Los *osteocitos* son las células maduras del hueso que provienen de la diferenciación de los osteoblastos. Han perdido su capacidad para multiplicarse, pero conservan la capacidad para resorber y para formar nueva matriz. Los osteocitos son digeridos y resorbidos por los osteoclastos en el proceso de resorción y formación de lagunas resorptivas⁹.

Los *osteoclastos* son células gigantes multinucleadas de origen hematopoyético, que derivan de precursores pluripotenciales de la familia monolitos-macrófagos. Son las células responsables de la resorción ósea. Están situados en las superficies de resorción ósea formando las lagunas de resorción. Tienen una gran cantidad de vacuolas ricas en actividades enzimáticas: fosfatasas ácidas, metaloproteinasas, catepsina, colagenasas y anhidrasa carbónica^{3,5}. Las fosfatasas ácidas, las metaloproteinasas, la catepsina y las colagenasas, son enzimas hidrolíticas que resorben la matriz. La anhidrasa carbónica está implicada en la bomba de protones, mediante la cual el osteoclasto excreta iones de hidrógeno al medio extracelular, creando un medio ácido (con un Ph entre 3 y 4) en la superficie de resorción ósea, que facilita la desmineralización de la matriz. Esta matriz desmineralizada posteriormente es resorbida por acción de las enzimas antes mencionadas.

- **Matriz extracelular**

La matriz ósea extracelular presenta dos componentes: orgánico e inorgánico.

El componente *orgánico* está formado fundamentalmente por colágeno tipo I, pero también por otras proteínas como son: proteoglicanos, glucoproteinas (fosfatasas alcalinas, osteonectina, tetranectina, fibronectina, vitronectina, osteopontina y sialoproteína ósea),

proteínas con ácido glutámico (osteocalcina), metaloproteinasas, colagenasas, proteínas morfogénicas del hueso y factores de crecimiento¹⁰.

El colágeno tipo I representa el 95 % de todas las proteínas de la matriz orgánica, y es el lecho sobre el que se depositan los cristales de hidroxapatita. El resto de proteínas intervienen sobre todo en el proceso de mineralización, tanto en la resorción como en la neoformación ósea.

El componente *inorgánico* está formado fundamentalmente por depósitos de sales de fosfato cálcico, similares a la hidroxapatita, que se sitúan entre las fibras de colágeno de manera regular, recubriéndolas a intervalos regulares de 60-70 nm. El depósito del mineral se realiza en forma de finas láminas sobre las fibras de colágeno organizadas y correctamente orientadas, para así conseguir la máxima resistencia a las cargas biomecánicas.

La proporción de los dos componentes de la matriz extracelular, orgánico e inorgánico, es esencial para proporcionar al hueso sus características de elasticidad, la cual depende fundamentalmente del componente orgánico (es decir, del colágeno) y de dureza, que depende fundamentalmente del componente inorgánico (de los minerales). Cuando se depositan sales minerales sobre una matriz mal organizada y desestructurada, disminuye la resistencia y aumenta la fragilidad, como ocurre en la osteogénesis imperfecta. Así mismo, si se depositan en la matriz una cantidad excesiva de sales minerales, aumenta su rigidez y disminuye su resistencia, como se observa en la osteopetrosis.

1.b. Resorción y neoformación ósea

El hueso no es una estructura estática, sino dinámica, y la matriz ósea está sometida a un proceso constante de resorción y neoformación ósea^{11,5}.

El “modelado óseo” es el proceso de crecimiento del hueso en longitud y en volumen, que ocurre durante la época de crecimiento del niño, finalizando al alcanzar la talla adulta con

el cierre del cartílago de crecimiento en las placas epifisarias. El modelado óseo es responsable de las características estructurales macroscópicas del esqueleto.

El “remodelado óseo” sin embargo, ocurre durante toda la vida y consiste en la sucesión de fenómenos de destrucción y formación ósea para renovar el hueso. Se establecen en zonas microscópicas distribuidas por todo el esqueleto, que se denominan “unidades de remodelación” o “unidades básicas de resorción y neoformación ósea”⁵. Esta tasa de remodelado es mayor en la infancia y adolescencia, coincidiendo con el proceso de crecimiento óseo.

Las células que llevan a cabo la destrucción ósea son los osteoclastos y las encargadas de la formación ósea son los osteoblastos, que actúan inmediatamente después de los osteoclastos y exactamente en el mismo sitio. Este fenómeno se denomina *acoplamiento*, y consiste en la adecuación témporo-espacial de ambos tipos de células. De manera que los osteoclastos y osteoblastos se combinan armónicamente para, primero resorber la matriz ósea formada y, después, sintetizar una nueva matriz que sustituye a la anterior.

Gracias a este proceso de remodelación se producen los siguientes fenómenos:

- se liberan al medio iones de la matriz extracelular y se depositan nuevos iones, actuando el hueso como tampón del metabolismo mineral,
- se regula el metabolismo fosfo-cálcico, y
- se reparan microfracturas producidas por los micro y macrotraumatismos a los que el esqueleto está continuamente sometido, manteniendo así una estructura ósea adecuada.

En el hueso trabecular, el remodelado óseo comienza en la superficie que está recubierta por células de revestimiento (que derivan de los osteoblastos maduros), debajo de las cuales existe una matriz extracelular fina no mineralizada^{3,4}.

Esta matriz extracelular fina es resorbida por las colagenasas sintetizadas por los osteoblastos, comenzando en ese momento los osteoclastos a actuar en su proceso de

resorción ósea. Los osteoclastos tienen una bomba de protones a través de la cual sintetizan iones de hidrógeno creando un medio extracelular ácido con un Ph de 3-4. Este medio ácido es necesario para la desmineralización de la matriz y en este medio ácido las hidrolasas ácidas sintetizadas por los osteoclastos inician la resorción de la matriz, formando las lagunas de resorción, durante un periodo de 2 a 4 semanas.

Una vez formadas las lagunas de resorción, aparecen las células precursoras de los osteoblastos, los cuales inician la neoformación de una nueva matriz. Para ello los osteoblastos primero sintetizan las moléculas propias de la matriz, y posteriormente esta matriz se mineraliza. Esta fase puede durar unos 3 ó 4 meses. Al final los osteoblastos se transforman en células de revestimiento, cesando su actividad y cubriendo una nueva fina capa de matriz no mineralizada, permaneciendo “en reposo” hasta un nuevo ciclo de resorción y neoformación ósea. En la figura 1 se puede apreciar el proceso de remodelación ósea con la resorción y formación de hueso nuevo.

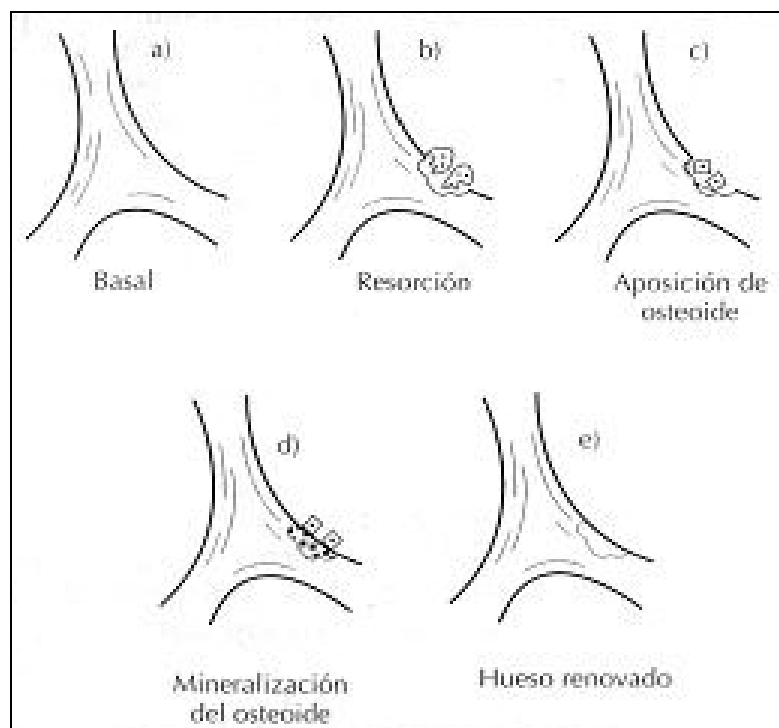


Figura 1: Representación de la remodelación ósea. Actuación de una unidad de remodelación: a) situación basal; b) fase de resorción, las células multinucleadas representan a los osteoclastos; c y d) fase de formación, las células cuboidales representan a los osteoblastos. Tomado de González Macías J. *Fisiopatología de las osteopatías metabólicas*. En: García-Conde JM, J. González Macías, J., editor. *Patología General. Semiología Clínica y Fisiopatología*. Segunda ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana de España; 2003.

En el hueso cortical, el proceso de remodelado óseo es parecido, pero el inicio de la resorción tiene lugar en las células de revestimiento situadas en los canales haversianos, o a partir de los propios osteocitos en las superficies contiguas^{3,4}.

1.c. Regulación de la masa ósea

El “acoplamiento” entre resorción y formación ósea está controlado por los osteoblastos.

Los osteoblastos bajo la acción de las cargas mecánicas, que producen estiramientos de la matriz, y bajo la acción de los estímulos de distintas hormonas que comentaremos más adelante, sintetizan colagenasas y otras moléculas, que van a estimular la génesis y el reclutamiento de los osteoclastos. Las colagenasas, como hemos dicho, resorben la fina capa de matriz no mineralizada y los osteoclastos comienzan su proceso de resorción de la matriz. La acción de estos osteoclastos está regulada por glucocorticoides, estrógenos, hormonas tiroideas, calcitoninas y citoquinas.

A su vez la actividad de los osteoblastos está regulada por factores generales y factores locales^{5,3}. Los factores generales son de carácter hormonal y los factores locales son de carácter humoral o físico. Las hormonas principalmente implicadas en la regulación de la remodelación ósea son las llamadas *hormonas calciotropas*: la hormona paratiroidea

(PTH), que estimula la destrucción ósea y secundariamente su formación; la vitamina D, que favorece la mineralización; la calcitonina, que inhibe los osteoclastos; y la hormona de crecimiento (GH), que regula la actividad osteoblástica y la neoformación de matriz extracelular⁵. También actúan otras hormonas no calciotropas como los estrógenos y andrógenos, que disminuyen el recambio óseo, y la hormona tiroidea que lo aumenta. Los factores locales humorales son factores de crecimiento (IGF-I, IGF-II, TGF- β o factor de crecimiento transformante beta, que estimula la formación ósea) y citoquinas. Los factores físicos se refieren a la carga mecánica que favorece la formación ósea⁵.

El acoplamiento entre resorción y neoformación ósea puede modificarse por situaciones fisiológicas (como la actividad física y el crecimiento), por situaciones patológicas (como la inmovilización prolongada), problemas hormonales, procesos inflamatorios o aporte inadecuado de nutrientes. También este acoplamiento puede modificarse por acción de determinados agentes terapéuticos^{12,13,14}.

Todos estos factores serán expuestos con más detalle al hablar de la osteoporosis.

1.d. Métodos para valoración de la la masa ósea

Vamos a considerar fundamentalmente tres métodos para la valoración de la masa ósea: las técnicas de imagen, los marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea y la biopsia ósea.

1. Técnicas de imagen

El desarrollo de técnicas no invasivas para cuantificar el contenido mineral de los huesos, ha permitido valorar el mismo tanto en los huesos largos (componente cortical), como en el esqueleto axial (hueso trabecular)⁴. Estas técnicas se basan en la capacidad de atenuación que sufre una fuente de energía al atravesar el hueso, que es proporcional al

contenido de mineral de la matriz extracelular, expresándose los resultados en gramos de hidroxiapatita.

En situaciones fisiológicas el contenido mineral de la matriz es más o menos constante, por lo que se puede considerar un reflejo “fiable” de la masa ósea total. En condiciones patológicas, el contenido mineral puede variar en la misma proporción que el componente orgánico o variar en proporciones diferentes. En la osteoporosis los dos componentes, tanto orgánico como inorgánico, generalmente están disminuídos de manera similar, por lo que la valoración del contenido mineral es una forma indirecta de valorar la masa ósea global.

Dentro de las diferentes técnicas de imagen para valorar la masa ósea, la densitometría radiológica de doble energía (**DEXA**) permite valorar el contenido mineral de huesos con alto componente cortical (cuello femoral), de huesos con alto componente trabecular (cuerpos vertebrales y trocánter del fémur) y valorar el contenido mineral del esqueleto de todo el organismo. Como la actividad metabólica del hueso trabecular es diez veces mayor que la del hueso cortical, las técnicas que permitan valorar ambos componentes, cortical y trabecular, son más sensibles que las que sólo valoran el hueso cortical.

En pediatría la técnica más adecuada para cuantificar la masa ósea es la densitometría radiológica de doble energía (DEXA) por: su alto índice de reproductibilidad (99%), su limitado tiempo de exposición (3-5 minutos), su mínima dosis de irradiación (0,002 % del límite anual establecido para la población) y su poder para valorar ambos componentes del hueso, trabecular y cortical¹⁵.

Con DEXA se pueden realizar mediciones de masa ósea en columna lumbar (L2-L4), en fémur (cuello, triángulo de Ward y trocánter), y en todo el esqueleto. Hay distintos estudios al respecto, evaluando la evolución de la masa ósea en la infancia y en la adolescencia, tanto en poblaciones sanas, como poblaciones patológicas y con riesgo de osteoporosis^{16,17,18}. De estos estudios cabe destacar el realizado por el Dr. Carrascosa y

colaboradores^{3,4,19,20}, en el que establecen el patrón de adquisición de masa ósea de una población sana de edades entre 3 meses y 20 años.

Mediante DEXA se mide el contenido mineral total de L2 a L4, expresados en gramos de hidroxiapatita. El contenido mineral total depende a su vez de dos factores: el volumen de los cuerpos vertebrales y la cantidad de mineral depositado en su matriz. El volumen de los cuerpos vertebrales depende de su altura, de manera que durante la infancia y adolescencia depende de la talla del individuo que se estudia y va cambiando a medida que el niño crece. Por eso es necesario comparar niños de edades y alturas similares. Para solucionar esto, el contenido mineral total se divide por el área proyectada de los tres cuerpos vertebrales y los resultados se expresan en gramos de hidroxiapatita/cm².

En poblaciones con patología los resultados deben compararse con los de poblaciones de similar edad, altura y desarrollo puberal, expresando los resultados como desviaciones estándar de la media para permitir comparar los valores de poblaciones de diferentes edades^{16,21}.

La interpretación de los resultados por DEXA en niños es distinta que en adultos y hay que realizarlo con cuidado para no crear falsas alarmas y tratamientos innecesarios¹⁵. En adultos los valores de densidad mineral se expresan en términos de “T-scores”, que indican el número de desviaciones estándar que la densidad mineral ósea del paciente difiere de la media de adultos sanos. Según la OMS se define osteopenia cuando la T-score está entre -1 y -2,5 y osteoporosis por debajo de -2,5. En niños no se puede utilizar la T-score de los adultos, sino que hay que usar la *Z-score* o desviación estándar ajustada a la edad y sexo de patrones establecidos para niños sanos de la misma edad, puesto que la densidad mineral ósea se influye por la talla, el peso y la maduración del esqueleto. No hay establecidos criterios de osteopenia y osteoporosis en niños. La DEXA es útil para informar de la severidad de los déficits en contenido mineral óseo, y es útil para evaluar la salud del esqueleto en niños con una enfermedad crónica como es por ejemplo la

osteogénesis imperfecta o con recurrencia de fracturas. Sin embargo los resultados deben interpretarse con cuidado porque los niños no son “pequeños adultos” y hay que tener en cuenta otra serie de factores para no realizar tratamientos inadecuados.

En los últimos años se están desarrollando técnicas de ultrasonografía²² para el estudio de la osteoporosis, que permiten valorar la mineralización ósea sin radiación. Si mediante esta técnica se encuentra algún tipo de alteración, deben realizarse estudios ulteriores con DEXA, que es la técnica idónea en la actualidad. No existen estudios de ultrasonografía en niños con OI.

2. Marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea

Como hemos comentado el metabolismo óseo resulta de un mecanismo estrecho entre la formación ósea, llevada a cabo por los osteoblastos, y la resorción ósea, por los osteoclastos. Los marcadores bioquímicos del turnover óseo se dividen en marcadores de formación ósea y marcadores de resorción ósea^{23,24}. Pueden ser medidos en orina o en suero. En contraste con los marcadores séricos, las mediciones urinarias necesitan ser corregidas para la creatinina urinaria o requieren muestras de orina de 24 horas.

Los marcadores bioquímicos del turnover óseo pueden servir para evaluar la eficacia del tratamiento de la osteoporosis, y además pueden ayudar a conocer la fisiopatología del desorden óseo²³. Sin embargo ningún marcador cumple todos los criterios para ser un marcador ideal. Los marcadores del turnover óseo son difíciles de interpretar, sobre todo en los niños, ya que estos marcadores refleja el crecimiento óseo (modelado del esqueleto) y el remodelado óseo. Los marcadores óseos son especialmente útiles para predecir la respuesta al tratamiento con bifosfonatos en adultos. Estos marcadores podrían también ayudar a monitorizar la respuesta al tratamiento con estos fármacos en niños, para poder

por ejemplo determinar la frecuencia de la realización de los ciclos de bifosfonatos de manera individual.

Marcadores bioquímicos de resorción ósea:

ICTP (Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I): se secreta durante la degradación del colágeno tipo I, y se determina en suero.

Ntx (N-telopéptido del colágeno tipo I): producto del colágeno tipo I derivado del hueso. Se puede determinar en suero y orina.

Hidroxiprolina: aminoácido que se encuentra en las proteínas del colágeno del hueso y de otros tejidos conectivos, se determina en orina. Se incrementa cuando se destruye la matriz ósea.

Calcio urinario (calciuria): se incrementa cuando se destruye la matriz ósea.

Marcadores bioquímicos de formación ósea:

Fosfatasa alcalina: es un enzima secretada por los osteoblastos, pero también por otras células (hígado, intestino, riñones). En niños el 80 % de la fosfatasa alcalina procede del hueso. Se puede determinar específicamente la fosfatasa alcalina ósea. Se determina en suero.

Osteocalcina: es una proteína pequeña, que no es colágeno, sintetizada por los osteoblastos y condrocitos y depositada en la matriz ósea extracelular. También se determina en suero.

PICP (propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I): se libera del procolágeno tipo I antes de que las moléculas del colágeno sean incorporadas dentro de las fibras del colágeno.

PINP (Propéptido amino-terminal del procolágeno tipo I): ocurre igual que en el anterior. Ambos se determinan en suero.

3. Biopsia ósea

La biopsia ósea nos puede indicar los cambios estructurales y las alteraciones patológicas de los procesos metabólicos que se están produciendo en el hueso en un momento determinado, proporcionando un diagnóstico preciso¹¹. La evaluación histológica es la técnica patrón que nos va a permitir evaluar con mayor exactitud y como un conjunto, la masa ósea, la microarquitectura tisular y la actividad metabólica del hueso. Los dos primeros son parámetros estáticos, y el tercero es un parámetro dinámico que utiliza la captación de tetraciclinas como marcador de dicha actividad²⁵.

La biopsia ósea se realiza en la cresta ilíaca (transilíaca), para obtener una adecuada representación de hueso trabecular y cortical. Es aconsejable realizarla en un ambiente quirúrgico, con una adecuada preparación y premedicación del paciente y por un personal capacitado.

La histomorfometría²⁵ permite la cuantificación objetiva de las características estructurales y funcionales del hueso, proporcionando información en dos dimensiones, y la extrapolación a las tres dimensiones está basada en principios de estereología. Con ella se puede medir la cantidad de hueso mineralizado separando cortical de hueso esponjoso, diferenciar hueso mineralizado de osteoide, valorar el número y actividad de las células óseas y los parámetros dinámicos como el grado de aposición mineral, a través del marcaje previo con tetraciclinas. Es la herramienta de elección y de referencia en estudios de modelos de osteoporosis experimental. Sus principales inconvenientes son el coste económico y el tiempo de procesamiento, pero algunas de las dificultades del pasado y la objetividad han mejorado con la introducción de métodos semi y automatizados. Con el objeto de obviar alguno de estos inconvenientes se han desarrollado técnicas alternativas que permiten la reconstrucción tridimensional de la microestructura ósea, como la microtomografía computadorizada, que es una técnica con un futuro prometedor.

2.- SÍNDROME OSTEOPORÓTICO

2.a. Definición

La osteoporosis se define como una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por disminución de la masa ósea, con deterioro de la microarquitectura del hueso y aumento de su fragilidad, e incremento del riesgo de fracturas. Es una situación en la que existe pérdida de la masa ósea de manera global, es decir, tanto de las células como de ambos componentes de la matriz extracelular, orgánico y mineral.

Como hemos comentado en adultos los valores de densidad mineral se expresan en términos de “T-scores”, que indican el número de desviaciones estándar que la densidad mineral ósea del paciente difiere de la media de adultos sanos. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud²⁴, los valores de la densidad mineral ósea (DMO) inferiores a $-2,5$ desviación típica de los valores de la media, corresponden a una situación de osteoporosis, mientras que si estos valores están entre -1 y $-2,5$ DE, corresponden a osteopenia^{26,24}.

En niños no se puede utilizar la T-score de los adultos, sino que hay que usar la Z-score o desviación estándar ajustada a la edad y sexo de patrones establecidos para niños sanos de la misma edad, puesto que la densidad mineral ósea se influye por la talla, el peso y la maduración del esqueleto. No hay establecidos criterios de osteopenia y osteoporosis en niños. La DEXA es útil para informar de la severidad de los déficits en contenido mineral óseo, y es útil para evaluar la salud del esqueleto en niños con una enfermedad crónica.

La osteoporosis es una enfermedad con una alta incidencia en las sociedades desarrolladas, y lleva asociada una importante morbi-mortalidad, con un importante gasto económico. Se estima que la padecen una de cada dos mujeres, y uno de cada ocho hombres. Como, por

otra parte, el tratamiento de la osteoporosis sigue siendo poco eficaz, es muy importante su prevención.

Se considera actualmente que la osteoporosis es una enfermedad que se debe prevenir durante la infancia y adolescencia, intentando que todos los niños y adolescentes lleguen a la tercera década de la vida con una masa ósea lo más óptima posible ²⁷.

Esto es así porque el proceso de mineralización y adquisición de masa ósea no finaliza al terminar el crecimiento en longitud, sino que se prolonga unos años más, aproximadamente hasta la tercera década de la vida (hacia los 25 años)²⁸. De manera que si no se alcanza un pico de masa ósea adecuado durante esta época, existe mayor riesgo de osteoporosis en la edad adulta²⁹.

La principal medida terapéutica de la osteoporosis es su prevención, por lo que es muy importante conocer y detectar lo antes posible las poblaciones pediátricas que tienen mayor riesgo para desarrollar osteoporosis, con el fin de poner en marcha medidas preventivas sobre dichas poblaciones²⁶.

2.b. Diagnóstico de osteoporosis

Para el diagnóstico de la osteoporosis ha sido de gran importancia el desarrollo de técnicas de imagen no invasivas, que permiten cuantificar la masa ósea. En pediatría el método actualmente más utilizado, como hemos comentado, es la densitometría radiológica de doble energía (DEXA), que permite valorar el contenido mineral óseo de ambos componentes del tejido óseo, trabecular y cortical, diagnosticando precozmente la osteoporosis de una manera barata y no cruenta. Se realiza en columna vertebral lumbar (L2-L4), existiendo patrones de referencia de la población normal, para edad, sexo y desarrollo puberal. En España hay patrones de normalidad realizados en población infantil sana, destacando los estudios del Dr. Carrascosa y colaboradores¹⁹.

2.c. Población pediátrica con riesgo de desarrollar osteoporosis

Para conocer la población pediátrica que presenta riesgo para desarrollar osteopenia-osteoporosis, es muy importante conocer **los factores que regulan la masa ósea**, ya que durante la infancia y adolescencia, la interrelación de todos estos factores permite la adquisición y el mantenimiento de un adecuado pico de masa ósea. Si estos factores se alteran, obtenemos las poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteopenia-osteoporosis. Estos factores son:

1. **Factores genéticos**. Pueden explicar hasta un 60-80% de la variabilidad de la masa ósea en la población normal. Parece ser que existe una regulación poligénica de la masa ósea, en la que pueden estar implicados múltiples genes, tanto en la obtención de masa ósea, como en el control del metabolismo óseo³⁰. Así mismo existen numerosas enfermedades genéticas y síndromes genéticos asociados a osteoporosis.
2. **Factores nutricionales**. La nutrición tiene un papel fundamental en la regulación del proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea, a través de varios mecanismos: aporta nutrientes energéticos y plásticos que son necesarios para la multiplicación celular, y la síntesis de matriz extracelular; aporta vitaminas necesarias para el proceso de mineralización (vitamina D, K, y vitamina C); aporta sales minerales que se depositan en la matriz extracelular (calcio, fósforo y magnesio); regula la síntesis de hormonas y factores de crecimiento relacionados con la masa ósea (sobre todo la hormona de crecimiento, IGF1 y esteroides sexuales); además, es necesaria una ingesta proteica adecuada para la síntesis de la matriz ósea (dado que el mayor componente no mineral del hueso está formado por proteínas).
3. **Hormonas y factores de crecimiento**. Tienen un papel fundamental en el proceso de adquisición de masa ósea, crecimiento y mineralización del hueso. Las hormonas fundamentalmente implicadas son: la hormona de crecimiento (GH) y los factores

de crecimiento (IGFs), vitamina D, PTH, calcitonina, andrógenos y estrógenos, hormonas tiroideas, y glucocorticoides.

4. Actividad física y estilo de vida. La actividad física es un determinante mayor de la masa ósea. No se conoce el mecanismo exacto, pero parece ser que la fuerza que el músculo ejerce sobre la matriz ósea, estimula la actividad osteoclástica y osteoblástica, permitiendo la resorción y neoformación de matriz³¹. De manera que el aumento de la actividad física, sobre todo deportes que actúan contra la gravedad (como correr, saltar), mejora el incremento de masa ósea, y la ausencia de actividad física va unida a una disminución de masa ósea. El consumo excesivo de alcohol y tabaco, también originan una mayor incidencia de osteoporosis, inhibiendo la proliferación y actividad de los osteoblastos⁴.

Población pediátrica de riesgo para la osteoporosis

Todas aquellas situaciones clínicas que originen alteraciones en los mecanismos reguladores anteriormente expuestos, junto con las alteraciones que presentan anomalías estructurales en la síntesis del colágeno de la matriz, pueden dar lugar a situaciones de osteopenia y/o osteoporosis en la edad pediátrica. Estos son:

1. Trastornos genéticos

- Primarios (por defectos del colágeno): **Osteogénesis Imperfecta**, Osteolisis, Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfan.
- Secundarios:
 - Síndromes genéticos y alteraciones cromosómicas: Sdme. Turner, Sdme. Klinefelter, Sdme. Down.
 - Errores congénitos del metabolismo: homocistinuria, hipofosfatasia, hemocromatosis, enfermedad Wilson, Sdme. Menkes...

2. Trastornos nutricionales y enfermedades crónicas

Es muy importante el diagnóstico precoz y el manejo adecuado de estas patologías, para aplicar las medidas preventivas adecuadas para evitar y tratar la osteopenia/osteoporosis.

Los trastornos nutricionales se pueden clasificar en:

- Malabsorción intestinal: enfermedad celiaca, fibrosis quística del páncreas, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, déficit de lactasa intestinal, síndrome de intestino corto, etc. Los mecanismos patogénicos implicados en estos procesos son múltiples: se produce una disminución en la absorción de calcio y vitamina D, deprivación crónica de nutrientes, alteración en la síntesis de IGF-I y esteroides sexuales, junto con el tratamiento con glucocorticoides y otros mecanismos.
 - Necesidades aumentadas de calcio: prematuridad, embarazo y lactancia en adolescentes.
 - Malnutrición crónica por ingesta disminuída de nutrientes: malnutrición proteico-calórica secundaria a carencia de nutrientes, anorexia nerviosa, dietas especiales necesarias en determinadas enfermedades metabólicas.
 - Carencia de vitamina D y trastornos en su mecanismo de acción:
 - Deprivación nutricional y/o falta de exposición solar,
 - Malabsorción intestinal, hepatopatías crónicas, fármacos anticonvulsivantes, déficit de 1-alfa-hidroxilasa renal, insuficiencia renal crónica.
 - Resistencia periférica a la vitamina D, polimorfismos del receptor de la vitamina D.
3. Trastornos hormonales: déficit de hormona de crecimiento, hipogonadismos, Diabetes Mellitus tipo 1 con mal control, hipotiroidismo e hipertiroidismo, hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo, hipercortisolismo, trastornos en la vitamina D, anorexia nerviosa, etc.
4. Otras etiologías:

- Estilos de vida determinados: dietas de adelgazamiento en adolescentes, deportistas de élite, ejercicio físico intenso, sedentarismos, inmovilizaciones prolongadas, consumo excesivo de alcohol y tabaco.
- Causas iatrogénicas: glucocorticoides sistémicos e inhalados (causa más frecuente de osteoporosis en la infancia), anticomiciales, quimioterapia, radioterapia, y otros.
- Osteopenia/osteoporosis transitoria: osteopenia del adolescente, retraso constitucional del crecimiento y desarrollo.
- Idiopáticas: Osteoporosis idiopática juvenil, y displasias esqueléticas.

2.d. Profilaxis de la osteoporosis

Como hemos comentado, es necesario el diagnóstico precoz de todas las poblaciones pediátricas de riesgo descritas, con el manejo adecuado de cada patología, para evitar el desarrollo de osteoporosis. Sobre la población normal, las medidas preventivas más importantes para conseguir una buena masa ósea en la infancia-adolescencia, han de ir encaminadas a cambiar los estilos de vida y los hábitos nutricionales.

Ingesta de calcio

El 99% del calcio del organismo está depositado en el hueso, por lo que es necesario un balance positivo de calcio durante los años de mineralización, incluida la adolescencia y hasta la 3ª década de la vida. El aporte diario de calcio recomendado^{32-34, 35} para la población normal es: en el lactante (hasta los 12 meses): 600 mg/día; de 1 a 10 años: 800-1200 mg/día; a partir de los 10 años, incluida la adolescencia y hasta los 24 años: 1200-1500 mg/día; en la edad adulta 1000 mg/día; en el embarazo y la lactancia entre 1400-1500 mg/día; y en los grandes deportistas hasta 2000 mg/día.

Este aporte de calcio se consigue con una alimentación adecuada, siendo aconsejable que al menos el 60% del calcio aportado sea en forma de leche y derivados, sobre todo con ingesta de queso, que tiene mejor biodisponibilidad. Los suplementos de calcio sólo son

recomendables para las poblaciones pediátricas de riesgo, siendo situaciones de especial interés, como hemos comentado la prematuridad, embarazo en adolescentes, etc.³⁶.

Ingesta de vitamina D

La vitamina D regula la absorción intestinal de calcio y fósforo, contribuyendo a la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. En la población normal las necesidades diarias de vitamina D se cubren con una breve exposición al sol, de unos 5-10 minutos diarios, durante los meses de verano. Si esto no fuera posible, estaría indicado dar suplementos de vitamina D.

Aunque cantidades de 100 UI/día de vitamina D generalmente son suficientes para favorecer la absorción de calcio y prevenir el raquitismo, el aporte de 400 UI/día de esta vitamina se considera apropiado para lactantes, niños y adolescentes con una exposición limitada al sol. Según algunos autores³⁴ sí es aconsejable la administración de suplementos de 400 UI de vitamina D a todos los lactantes durante el primer año de vida, sobre todo en los 6 primeros meses, porque es una población de riesgo para desarrollar osteopenia y raquitismo, ya que el único alimento en esta época es la leche, que es rica en calcio pero pobre en vitamina D, en un periodo de la vida en el que existe gran velocidad de crecimiento con demandas aumentadas^{32,33}. También se deben dar suplementos de vitamina D en poblaciones de riesgo, como son la prematuridad (800-1000 UI/día), el embarazo en adolescentes (400-1000 UI/día) y en las poblaciones pediátricas de riesgo anteriormente descritas.

Ejercicio físico

Es importante estimular la realización de una actividad física moderada y regular, limitando o abandonando los hábitos sedentarios. Son más recomendables los ejercicios que acúan contra la gravedad, como correr, saltar, porque estimulan más la modulación ósea.

2.e. Tratamiento médico de la osteoporosis

No existe un tratamiento médico eficaz para la osteoporosis, por lo que es muy importante su prevención. Se han intentado una serie de tratamientos para la osteoporosis con pocos resultados, entre los que cabe destacar:

Calcio: por sí sólo no aumenta la masa ósea, ni reduce las fracturas, aunque puede servir de coadyuvante a otras terapias.

Calcitonina: no existen estudios sobre la población pediátrica para el tratamiento de la osteoporosis con este fármaco.

Flúor: aumenta la densidad mineral ósea por acción sobre los osteoblastos. Existen reservas sobre su uso en pediatría.

Paratohormona (PTH): es un potente agente anabolizante que reduce el riesgo de fracturas en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, utilizado a dosis bajas e intermitentes, demostrando un aumento de la densidad mineral³⁷. No existen trabajos en niños. En un porcentaje importante de ratas jóvenes que han recibido tratamiento con PTH parece que han desarrollado osteosarcoma como consecuencia del tratamiento. No se sabe si estos mismos efectos pueden ocurrir en humanos, por tanto la PTH no se debe usar en niños hasta que estas cuestiones no se hayan resuelto.

Diuréticos tiazídicos: se utilizan en el tratamiento de la hipercalciuria por corticoides y en otros tipos de hipercalciurias.

Hormona de crecimiento: actúa directamente y a través de los factores de crecimiento (IGFs) estimulando la proliferación celular de los osteoblastos y aumentando la síntesis de matriz extracelular, con lo que aumenta la masa ósea. Indirectamente, aumenta la fuerza y la masa muscular, lo que permite ganancia de masa ósea. Se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con déficit de GH, síndrome de Turner e insuficiencia renal crónica. También se ha demostrado su utilidad en algún tipo de

osteogénesis imperfectas. No está establecida su utilidad en la osteoporosis idiopática, ni la osteoporosis secundaria a enfermedades crónicas o a corticoides.

Bifosfonatos: los comentaremos ampliamente más adelante. Son los únicos fármacos que se han demostrado eficaces en el tratamiento de la osteoporosis en la infancia. Sin embargo se aconseja el uso cauteloso de los Bifosfonatos en esta época de la vida, con un seguimiento estrecho de los pacientes, para vigilar los posibles efectos adversos tanto a corto como a largo plazo, realizándose siempre en Servicios de Pediatría especializados.

3.- OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

3.a. Definición

La osteogénesis imperfecta (OI) o “enfermedad de los huesos frágiles” o “huesos de cristal”, es la causa más frecuente de osteoporosis hereditaria. Es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, por mutaciones en los genes que codifican dicho colágeno³⁸. El colágeno tipo I es una proteína de soporte presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso, donde dicho colágeno es el principal componente de la matriz orgánica. Este colágeno también está presente en piel, tendones, ligamentos, fascias, córnea, escleras, dentina y vasos sanguíneos, y su alteración es la responsable de las manifestaciones extraesqueléticas^{39,38}.

Las consecuencias de la alteración de este colágeno tipo I a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea extracelular, con alteración de la estructura ósea y mala mineralización con la consecuente osteopenia-osteoporosis.

El defecto básico de la OI es una síntesis cuantitativa (en las OI tipo I) o cualitativamente (en las OI tipos II, III y IV) defectuosa del colágeno tipo I. Como consecuencia de ello, la

resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo, siendo el esqueleto incapaz de calcificarse normalmente. Esto supone la presencia de: fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja.

Las múltiples mutaciones descritas a nivel del colágeno tipo I, explican la gran heterogeneidad clínica de esta patología, existiendo desde formas graves y letales en periodo perinatal, a formas leves de diagnóstico dudoso en el adulto³⁸.

Otras consecuencias de la mutación del colágeno tipo I en otras localizaciones extraesqueléticas, incluyen la hiperlaxitud de ligamentos y tendones, fragilidad vascular, disminución de la fuerza muscular, presencia de escleras azules y alteración en la dentinogénesis^{38,39}.

El progreso en el conocimiento de la etiopatogenia de las distintas formas de OI y los avances en las nuevas opciones terapéuticas, hacen que esta enfermedad haya pasado en unos años de ser una patología dolorosa e incurable, a una realidad llena de esperanza para quienes la padecen.

3.b. Clínica

En función de la severidad clínica y de las alteraciones radiológicas, Sillence en 1979⁴⁰ estableció una clasificación de las OI que aún permanece en vigor. Aunque esta clasificación permite englobar los casos de OI en leves (tipo I), moderadas (tipo IV), graves y progresivas (tipo III) y letales (tipo II), la gran variabilidad clínica es lo más característico de este síndrome, incluso dentro de un mismo tipo de OI. La forma tipo IV es la más heterogénea de todas las formas de OI y dentro de ella se han incluido hasta el momento las formas inclasificables. Dentro de este último grupo tipo IV tan heterogéneo, Glorieux y colaboradores en los últimos años han identificado tres entidades clínicas separadas, basadas en diferencias clínicas y hallazgos histológicos óseos. Son las tipo V, VI y VII^{41,42}.

No todos los pacientes tienen todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se puede observar incluso que dentro de una misma familia hay diversidad clínica^{43,44,45} pudiendo incluso haber individuos con síntomas aislados.

Las manifestaciones clínicas más comunes en los pacientes con OI son las siguientes:

- Fracturas

Son comunes a todas las formas clínicas de OI. Pueden ser de cualquier tipo y afectan generalmente a los huesos largos de las extremidades (figura 2) y a las costillas. Suelen mejorar a lo largo de la segunda década de la vida, tras la pubertad, y se incrementan de nuevo en las mujeres tras la menopausia.



Figura 2: Fractura de tibia en un paciente con osteogénesis imperfecta, donde se observa también incurvación de la misma y líneas densas a nivel de las metafisis, como consecuencia del tratamiento con Bifosfonatos.

- Deformidades óseas

Las deformidades óseas tanto de la columna vertebral, como de los huesos largos, son una de las principales manifestaciones de las OI.

Según algunos autores los pacientes incluso pueden ser clasificados en formas leves, moderadas o severas, en función de las deformidades de los huesos largos ⁴⁶. En el grupo de las formas severas las fracturas son más frecuentes y ocurren antes que en otros grupos, además presentan severa escoliosis y una mayor deformidad de los huesos largos, sobre todo del fémur.

También parece ser que las deformidades de las extremidades superiores en los niños con OI, fundamentalmente del húmero, no representan sólo un problema estético, sino que repercuten negativamente en las habilidades motoras y funcionales de los pacientes⁴⁷, siendo mayor estas deformidades en las formas severas de OI (tipo III).

Las deformidades de los cuerpos vertebrales van a dar lugar a alteraciones como cifosis o escoliosis, que comentaremos dentro de los problemas ortopédicos.

- Escleróticas azuladas

Aparece de manera constante en los tipos I y IV, es inconstante en el tipo III y está ausente en el tipo V. A veces el color de las escleras más que azulado es grisáceo o azul “sucio” (como aparece en la Figura 3). Esta coloración se debe a la debilidad del colágeno de la esclera que permite la visualización de la vascularización coroidea y de los pigmentos subyacentes.



Figura 3: Paciente con OI en el que se observan escleróticas color azul “sucio” o grisáceo.

- Dentinogénesis imperfecta

La Dentinogénesis Imperfecta (DI) es un defecto dentinario hereditario que se origina durante la etapa de histodiferenciación en el desarrollo dental. Se involucran tanto los dientes primarios como los permanentes y puede ir acompañada o no de Osteogénesis Imperfecta. La forma del diente es normal, pero tiene un aspecto opalescente o translúcido, con variaciones de color desde el amarillo hasta el azul grisáceo. Es característico el desgaste de los bordes incisales y de las cúspides, que lleva a importantes abrasiones dentales. El esmalte puede ser normal, pero normalmente también se encuentra afectado. Aproximadamente un 42% de los casos de OI se acompaña de DI, siendo más frecuente en la OI tipo III^{48,49,50}. A veces la única manifestación clínica de la OI en algunas familias puede ser una dentinogénesis imperfecta, dada la gran variabilidad clínica de este síndrome.

La DI se clasifica en tres tipos:

- **Tipo I:** existe anomalía en la dentina que aparece conjuntamente con la OI, considerándose una patología con herencia autonómica dominante, aunque

se ha descrito herencia autosómica recesiva y mutaciones de novo, ya que algunos de los progenitores de estos niños no presentan clínica o pueden tener distintos grados de afectación. Se afectan ambas denticiones, aunque parece ser más grave en la dentición temporal que en la permanente, y en esta última se afectan más los dientes que se desarrollan primero (incisivos y primeros molares). La dentina tiene un aspecto translúcido y opalescente, con alteraciones del color, entre amarillo, azulado, gris y marrón. Este color anormal de la corona de los dientes se debe a la dentina lesionada subyacente. El esmalte es normal estructural y químicamente, pero se desgasta y fractura con facilidad.

- **Tipo II:** sólo presentan alteraciones dentinales, sin enfermedad ósea subyacente, es decir, sin OI. Hay menos variabilidad en la afección dentro de la misma familia.

- **Tipo III:** también sólo ocurren alteraciones dentales similares a los del tipo II, pero con ciertas variaciones clínicas y radiológicas.

- Hipoacusia

Suele aparecer a lo largo de los años, generalmente en la segunda y tercera décadas de la vida. Suele afectar al 30 % (según algunos autores entre el 20 y el 60 %) de los pacientes con OI, sobre todo los pacientes con OI tipo I. La sordera es progresiva acompañándose en ocasiones de zumbidos y vértigo. Esta sordera es debida inicialmente a un trastorno de la conducción por afectación de la cadena de huesecillos, pudiendo añadirse más tarde un componente de percepción neurosensorial⁵¹.

La hipoacusia conductiva de estos pacientes puede deberse a fracturas (que pueden afectar a las ramas del estribo o al mango del martillo) que causan una discontinuidad en la cadena osicular, o bien por fijación de la cabeza del martillo. La causa más frecuente de pérdida de audición en estos pacientes es la fijación del estribo por focos otoescleróticos. Una sordera

progresiva en un paciente con OI generalmente es por fijación del estribo, mientras que si la sordera es súbita será probablemente por una fractura de la cadena osicular.

La hipoacusia neurosensorial que aparece en los pacientes con OI puede explicarse por la entrada de sangre a los espacios del oído interno, ya que las células acumuladas y las proteínas del plasma pueden alterar la dinámica del oído interno. También las alteraciones del laberinto óseo como alteraciones en el metabolismo o fracturas de este hueso, pueden originar hipoacusias de tipo neurosensorial^{52,53}.

- Síntomas neurológicos

Aproximadamente un 25 % de los niños con OI pueden presentar invaginación basilar^{45,54}, aunque la presencia de este hallazgo se ha apreciado sólo en los últimos años. La impresión basilar ocurre con mayor frecuencia en las formas de OI tipo III y IV, sobre todo en las formas IV B, ya que casi un 50 % de los pacientes con este tipo de OI muestran signos neurológicos. Los síntomas de esta invaginación basilar suelen ser: debilidad muscular de las extremidades, caídas repentinas, nistagmus, hiperreflexia, cuatriparexia, cefaleas (en reposo, al toser o con el movimiento de la cabeza), espasmos faciales, piramidalismo, defectos de la sensibilidad propioceptiva, neuralgia del trigémino o trastornos vesicales. La invaginación basilar puede progresar hacia compresión del tronco cerebral, formación de cavidades siringomiélicas, y obstrucción sintomática, haciendo necesaria la intervención quirúrgica. Las consecuencias más severas incluyen tetraplejia, fallo respiratorio y muerte súbita^{55,56}. Debido a que la impresión basilar es progresiva, se recomienda la realización de estudios neurológicos y radiológicos seriados en estos pacientes⁵⁷.

- Trastornos ortopédicos

La cifoescoliosis es una alteración frecuente en los pacientes con OI. En un estudio realizado en 1996 por Ishikawa y colaboradores en una serie de 43 pacientes con OI,

encuentran una incidencia de escoliosis del 68 % y de cifosis del 41 %⁵⁸. La escoliosis tiende a progresar rápidamente, sobre todo en los pacientes con OI tipo III y IV (formas moderadas y severas). La morfología de los cuerpos vertebrales parece que tiene relación con la severidad de la escoliosis, ya que los niños que tienen seis o más cuerpos vertebrales bicóncavos antes de la pubertad, evolucionan hacia una escoliosis más severa. Sin embargo la cifosis no se relaciona con la morfología de los cuerpos vertebrales.

En algunos pacientes con OI puede observarse hiperlaxitud articular, que parece tener relación con las mutaciones en el colágeno tipo I a nivel extraesquelético, y puede llevar a confusión con el síndrome de Ehlers-Danlos.

En algunos tipos de OI puede aparecer la formación de callos óseos hiperplásicos (Figura 4), que son importantes reconocer por su similitud radiológica con el osteosarcoma. La formación de estos callos hiperplásicos ha sido recientemente descrita como de aparición frecuente en las formas de OI tipo V⁴¹.



Figura 4: Formación de callos hiperplásicos en un paciente con osteogénesis imperfecta.

- Antropometría y factores hormonales de crecimiento

En este apartado vamos a hacer referencia a tres aspectos: la talla baja, la evaluación del eje GH-IGF y los patrones de crecimiento de las distintas formas de OI.

Talla baja:

La talla baja es una de las manifestaciones cardinales de la OI^{45,59,60}.

La talla baja es un signo clínico muy constante y con una fuerte penetrancia en los pacientes con OI, ya que incluso los pacientes clínicamente asintomáticos, pero portadores de un mosaicismo somático en el colágeno tipo I, presentan una talla más baja que los familiares no afectados.

La causa del retraso de crecimiento no está bien aclarada y posiblemente sea de origen multifactorial.

La osteogénesis imperfecta está causada por un metabolismo anómalo del colágeno tipo I, que es la mayor proteína constituyente de la matriz ósea. Aunque en la OI se han observado cambios morfológicos en el cartílago de crecimiento, parece que la causa de la talla baja está más relacionada con los osteoblastos⁶⁰. Se ha sugerido que existe una falta de respuesta de los osteoblastos a los factores de crecimiento y un defecto en el “feedback” del eje de crecimiento GH-IGFI entre los osteoblastos y la matriz ósea extracelular. Como en la matriz ósea de los pacientes con OI existe una concentración reducida de colágeno y/o una estructura defectuosa del mismo, parece que es necesaria una secreción normal de colágeno tipo I para que los osteoblastos expresen su potencial fenotípico completo y sean capaces de responder a los estímulos hormonales y a los factores de crecimiento.

Los diferentes grados de talla baja en los pacientes con OI con defectos cuantitativos o cualitativos del colágeno tipo I pueden reflejar las diferentes consecuencias de cada defecto del colágeno en el fenotipo osteoblástico⁶⁰.

Evaluación del eje GH- IGF en la OI:

Existen distintos estudios en los que se ha evaluado el eje de crecimiento GH-IGF en pacientes con OI.

Marini y colaboradores en 1993⁵⁹ estudiaron el eje GH-IGF en 28 niños con OI. En este estudio encuentran que todos los pacientes tienen una respuesta normal a los test de provocación de GH, pero hay un grupo de niños con baja respuesta a la GRF. Alrededor de la mitad de los pacientes con OI presentan una menor respuesta de la GH al estímulo con GRF y una menor secreción espontánea de GH. También más de la mitad de los pacientes presentan niveles de IGF-I por debajo de la media y de ellos más de la mitad tienen una pobre generación de IGF-I al estímulo con GH. Estos estudios sugieren un cierto grado de resistencia hepática y de otros tejidos a la acción de la GH. Estos autores concluyen que si bien los pacientes con OI no presentan criterios de déficit de GH, algunos tienen un eje GH-IGF hiporrespondedor⁶¹, ya sea a nivel hipofisario o a nivel tisular periférico, que no se correlaciona con el tipo de OI ni con la severidad del retraso del crecimiento.

Lund y colaboradores⁶⁰ midieron los valores de IGF-I e IGFBP-3 en niños con OI. Encuentran que a pesar de tener valores de IGF-I y de IGFB-3 dentro del rango de la normalidad para la edad y sexo, generalmente estos niveles están por debajo de la media y en muchos casos por debajo de - 1 SDS, con mayor disminución en las formas de OI tipo III y IV, más que en las OI tipo I.

Marini, Hopkins, Glorieux y colaboradores⁶² en un trabajo publicado en el 2003, estudian la respuesta a la GH en pacientes con OI. Existen pacientes con OI que son “respondedores a la GH”, en los que encuentran niveles más altos de PICP (propéptido carboxiterminal del procolágeno I). Esto ocurre sobre todo en las formas de OI leves tipo I o en las formas moderadas tipo IV. Lo cual puede indicar una mayor capacidad intrínseca para la producción de colágeno tipo I en estos pacientes que sí responden a la GH.

En resumen, la mayoría de los autores encuentran que el eje GH-IGF es normal en los niños con OI, es decir, que a pesar de la talla baja los pacientes con OI no tienen un verdadero déficit de GH. Sin embargo estudios recientes sugieren que sí pueden existir ciertas anomalías en el eje GH-IGF-I.

Cada forma clínica de OI tiene un **patrón de crecimiento** determinado:

Los pacientes con OI tipo I, que es la forma más leve, tienen una talla normal al nacer. Posteriormente y de manera gradual, se sitúan por debajo de la normalidad, creciendo paralelamente la percentil 3. La talla final está en los límites bajos de la normalidad, o ligeramente por debajo de ésta, y siempre por debajo de la talla de los familiares no afectados.

Las formas tipo III y tipo IV tienen una mayor afectación del crecimiento, siendo típico una fase de meseta o de crecimiento muy lento entre el año y los cuatro años de edad. Los niños con OI tipo IV o formas moderadas, nacen con una talla normal, en los dos primeros años caen por debajo del percentil 3 y hasta los 3 - 4 años crecen muy lentamente, para posteriormente crecer paralelo al percentil 3 alcanzando una talla final baja.

Los niños con OI tipo III o forma severa, nacen ya con una talla inferior a lo normal⁶³, situándose rápidamente por debajo del percentil 3, con un ritmo de crecimiento muy lento durante la infancia y una talla final muy baja.

Prácticamente todos los pacientes con OI tipo III y algunos con tipo IV tienen una talla baja extrema, siendo en el tipo IV de $-3,2$ DS en la infancia, pasando a $-3,4$ en la edad adulta. En la OI tipo III la talla puede ser de hasta $-6,2$ DS en la infancia, pasando a $-10,6$ DS en la edad adulta^{60,64}.

En la OI tipo I la talla sólo está reducida en la edad adulta en -2.1 DS.

En resumen, muchos pacientes con OI tipo I y unos pocos con tipo IV tienen una talla dentro del intervalo de referencia, y la mayoría de estos pacientes presentan un defecto cuantitativo del colágeno tipo I. A diferencia de estos, los pacientes con un colágeno tipo I estructuralmente anormal (OI tipo III y muchos con tipo IV), tienen un gran retraso del crecimiento. Esto sugiere por tanto, que cuanto más severa sea la afectación del colágeno, mayor es la fragilidad ósea y menor es la talla, teniendo mayor impacto en el crecimiento los defectos estructurales o cualitativos del colágeno que los defectos cuantitativos⁶⁰. La gran variabilidad de talla en los pacientes con defectos cualitativos del colágeno tipo I, muestra la gran heterogeneidad molecular y bioquímica que existe en este tipo de trastorno. Mientras que la talla en los pacientes con defectos cuantitativos varía menos, reflejando una mayor uniformidad bioquímica en estos pacientes.

La talla del tronco está relativamente más acortada que la de las extremidades⁶⁰. Esto puede ser debido a la platiespondilia observada en estos pacientes. Lo que no se conoce es si la platiespondilia es por biomecánica (por reducción del contenido mineral óseo) o por anomalías en la biosíntesis del colágeno. Sin embargo no existe diferencia entre los distintos tipos de OI en cuanto al acortamiento del tronco, sugiriendo que en los pacientes con OI tipo I, la talla corta del tronco puede deberse también a anomalías en la biosíntesis del colágeno.

La circunferencia craneal a menudo está desproporcionadamente aumentada en pacientes con OI. En la mayoría de los grupos la media del perímetro cefálico está en + 2 SD o por encima, indicando una circunferencia craneal desproporcionadamente grande. Esto ocurre sobre todo en pacientes con OI tipo III y IV, es decir, aquellos con defecto cualitativo del colágeno. La causa probable es la presencia de una osificación de la calota inmadura y blanda, a diferencia de los pacientes con defecto cuantitativo del colágeno⁶⁵. Se ha propuesto la hidrocefalia como factor causante de la macrocefalia en pacientes con OI,

sin embargo muy pocos pacientes tienen signos de hipertensión intracraneal, y la ventriculomegalia observada en estudios de imágenes, es causada por desproporción entre el volumen cerebral y el espacio intracraneal⁶⁵.

- Otros síntomas

En los pacientes con OI es frecuente la presencia de macrocefalia, frente amplia, abombamiento temporal, cierto prognatismo mandibular y facies triangular.

En algunas formas de OI son también frecuentes la sudoración excesiva y la hipertermia.

La debilidad de la piel y del tejido conectivo hace que estos pacientes sean más proclives a tener hernias. Otra manifestación mucocutánea de la OI es la fácil aparición de hematomas cutáneos y las epístaxis, probablemente en relación a la fragilidad capilar aumentada.

Pueden existir anomalías cardiovasculares⁶⁶, como insuficiencia aórtica o mitral, o insuficiencia coronaria, debido a la fragilidad y friabilidad del tejido conectivo.

Se ha descrito hipercalciuria hasta en un 36% de los casos de OI, pero con una función renal normal⁶⁷. Este hallazgo probablemente esté en relación a una mayor “destrucción” de un hueso que es anómalo, como comentaremos más adelante.

Los pacientes con OI tienen un cociente intelectual normal, presentan un carácter generalmente alegre y optimista y una voz aguda característica.

Algunos pacientes con OI sobre todo las formas tipo III, pueden tener historia de estreñimiento crónico y pueden presentar dolor abdominal recurrente en relación a una obstrucción del colon recto-sigmoide, producida por protusión del acetábulo junto con la deformidad pélvica.

Pueden tener complicaciones durante la anestesia que incluyen fracturas o luxaciones durante la intubación, complicaciones respiratorias o una dudosa mayor incidencia de hipertermia maligna⁶⁸.

- Historia natural

La vida media de los pacientes con OI depende del tipo de la misma⁶⁹. Los pacientes afectados de una forma IA, que es la más frecuente, tienen una vida media similar a la población normal. Las formas tipo IB, IVA y IVB, tienen una vida media discretamente reducida. Sin embargo los pacientes con formas tipo III presentan una vida media reducida. La causa más frecuente de muerte es la infección pulmonar facilitada por la deformidad de la caja torácica y por las fracturas costales. Otras causas de muerte son la invaginación basilar, la hemorragia intracraneal y el fallo cardiaco por la deformidad torácica⁷⁰.

3.c. Clasificación de la OI

Sillence en 1979⁴⁰ presentó una clasificación de las OI que aún permanece en vigor, a la que en los últimos años se han añadido nuevos tipos:

OI tipo I (forma leve)

Es la forma más leve de OI y la más frecuente³⁹. Es de herencia autosómica dominante (HAD), con una incidencia de 1/30000 nacidos vivos. Es una forma leve y no deformante. Los pacientes presentan escleras azules, las fracturas son ocasionales, ocurriendo sobre todo en edad escolar y mejorando con la pubertad. Las deformidades son escasas o nulas y la talla final resulta normal o con ligero retraso del crecimiento. Siempre presentan osteopenia. Aparece sordera neurosensorial en un 50 % de los casos. Según se altere o no la dentinogénesis existen 2 subtipos: IA, en la que no se altera la dentinogénesis, y IB, en la que sí existe alteración.

La ocurrencia de esta forma de OI se estima en 1/15000 a 1/20000, pero probablemente sea más frecuente y pase sin diagnosticarse, debido a su forma de presentación leve. No existe

disminución de la esperanza de vida, ni de la fertilidad en los individuos afectados, observándose frecuentemente una transmisión familiar en este tipo de OI³⁹.

El peso y la longitud al nacer son normales en la mayoría de los casos de OI tipo I. Las fracturas son raras en el periodo perinatal, y suelen ocurrir frecuentemente cuando el niño comienza a caminar. Afectan sobre todo a los huesos largos de piernas y brazos, y curan fácilmente con formación de un buen callo de fractura, con o sin mínima deformidad ósea. La frecuencia de las fracturas permanece constante durante la infancia y disminuye después del comienzo de la pubertad, sugiriendo que los esteroides sexuales tienen acción en el incremento de la fuerza del hueso. Posteriormente las fracturas vuelven a aumentar después de la menopausia en las mujeres, y más tarde en la vida de los hombres.

La talla de los individuos afectados con OI tipo I generalmente está en el rango bajo de la normalidad, pero suele ser menor que la de los miembros familiares no afectados⁶⁰.

La morfología ósea radiológica generalmente es normal, aunque puede observarse osteopenia, bien en las radiografías o en densitometrías óseas. En la infancia tardía o en la vida adulta, la morfología de los cuerpos vertebrales a menudo desarrollan el clásico “codfish” (forma de pez), con disminución de la altura vertebral, pero que no suele ocasionar cifoescoliosis³⁹.

Cerca de la mitad de los individuos afectados tienen pérdida de audición de comienzo precoz, de patogénesis tanto neurosensorial como conductiva, comenzando al final de la primera década y haciéndose gradualmente más severa hasta que la sordera profunda ocurre al final de la 4ª o 5ª década de la vida. Algunos adolescentes sufren pérdida auditiva suficiente requiriendo el uso de audífonos.

Otros hallazgos clínicos incluyen hipermovilidad articular, aumento de hematomas cutáneos y problemas como afectación valvular cardíaca subclínica, tales como incompetencia aórtica o mitral⁷¹.

OI tipo II (forma letal perinatal)

La OI tipo II es la forma letal perinatal, y tiene una incidencia de 1/20000-1/60000 nacidos vivos⁷². Puede ser de herencia autosómica dominante (HAD), mutaciones de novo o por mosaicismo de los padres. Resulta de mutaciones dominantes letales en los genes del colágeno tipo I, y la recurrencia del fenotipo entre hermanos es debido al mosaicismo germinal parental de la mutación. Existe un riesgo empírico de recurrencia del 6 al 7%.

Son frecuentes la prematuridad y el bajo peso al nacimiento. Los niños afectados tienen una facies característica, triangular, con escleras azules-oscuras, nariz “aplastada”, un cráneo extremadamente blando, acortamiento de las extremidades y piernas incurvadas, con caderas en flexión y abducción y cavidad torácica muy pequeña.

La fragilidad ósea es extrema perinatalmente, observando a nivel radiológico costillas arrosariadas, huesos largos “arrugados”, cuerpos vertebrales aplastados, osteopenia difusa e islotes óseos en la bóveda craneal, entre otras alteraciones. El alto número de fracturas, especialmente de las costillas, y la gran deformabilidad craneal, hacen que esta condición sea frecuentemente incompatible con la vida en el periodo perinatal. La muerte suele ocurrir en las primeras horas de vida o en los primeros días y es muy rara la supervivencia más allá del año de vida. La muerte perinatal suele ocurrir por insuficiencia respiratoria, fallo cardiaco congestivo e infecciones³⁹.

OI tipo III (forma deformante progresiva)

Este tipo de OI es debido a mutaciones autosómicas dominantes en los genes del procolágeno tipo I, o por mutaciones de novo. Sólo en raros casos se ha documentado una herencia autosómica recesiva⁷². La recurrencia de las OI tipo III y IV, como en las tipo II, es causada en la mayoría de los casos por mosaicismo parental gonadal⁷³ como veremos más adelante.

Es la forma más severa en los niños supervivientes del periodo neonatal.

Las deformidades de los huesos largos están presentes al nacimiento o se desarrollan durante el primer año de vida. En algunos casos aparecen unas estructuras “quísticas” inusuales en las epífisis de algunos huesos largos, especialmente en el fémur. Son áreas de una desorganización profunda del cartílago de crecimiento y como consecuencia de ello el crecimiento óseo es muy pobre, con una talla baja muy marcada. Las frecuentes fracturas de los huesos largos, originan deformidades anguladas de los mismos, con reducción de la resistencia al peso y un mayor incremento de las fracturas. Como otros tipos de OI la frecuencia de las fracturas tienden a disminuir durante la pubertad.

El crecimiento por lo general está severamente afectado, y la talla adulta final es muy pobre (de 80 a 120 cm), con un importante acortamiento del tronco. La fragilidad ósea y las deformidades no sólo afectan a los huesos largos, sino también a la columna vertebral y los niños con este tipo de OI pueden desarrollar precozmente, a los 5 ó 6 años de edad, una cifoescoliosis importante que puede progresar rápidamente y llevar a una insuficiencia respiratoria⁵⁶.

La ocurrencia de una invaginación basilar clínicamente significativa es relativamente frecuente durante la infancia y adolescencia^{54,56}. Los síntomas y signos incluyen dolor de cabeza, hiperreflexia, quadriparesia, ataxia y nistagmus, y puede progresar a compresión con formación de cavidades siringomiélicas y sintomatología obstructiva, precisando intervención neuroquirúrgica.

Las características generales de estos niños con OI tipo III son: presencia de fracturas al nacer y durante la infancia, macrocefalia relativa, facies triangular, deformidades óseas progresivas con cifoescoliosis, deformidades torácicas y de extremidades (como se puede observar en la figura 5), dolor óseo crónico e incapacidad funcional. La talla final es muy baja. La dificultad respiratoria puede ser una causa de muerte en estos pacientes. Las escleras suelen ser azules al nacer y luego pueden normalizarse. En general existe alteración de la dentinogénesis y otros problemas orales como maloclusión dental clase III,

retraso o aceleración en el desarrollo dental y erupción ectópica. Por lo general no suele existir sordera.

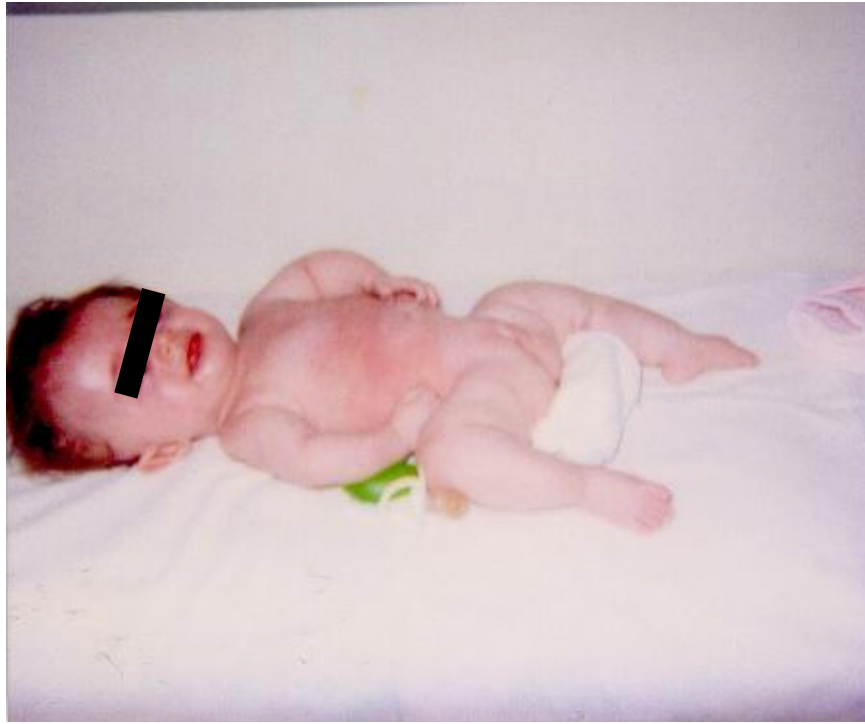


Figura 5: Paciente de un año de edad con OI tipo III, donde se puede apreciar la macrocefalia, con cráneo en trebol, facies triangular, deformidades de miembros superiores e inferiores con gran acortamiento de los mismos y tórax muy acortado.

OI tipo IV (forma moderada)

La OI tipo IV, que es la forma moderada de OI, es una de las formas más frecuentes de OI. Este grupo incluye todos los individuos que no están claramente en los tres primeros grupos.

Existen fracturas al nacer y postnatalmente que consolidan bien, deformidades óseas de las extremidades moderadas o leves, escoliosis, laxitud de ligamentos, dolor crónico y talla final baja variable (aunque no siempre constante). Las escleras son azules al nacer y luego

mejoran. La dentinogénesis es frecuente y según esté o no afectada existen dos subtipos: IVA (sin alteración de la dentinogénesis) y IVB (con alteración de la dentinogénesis). La sordera puede ocurrir en aproximadamente la mitad de los pacientes afectados.

Es un trastorno de herencia autosómica dominante, con una gran variación intra e interfamiliar, lo cual puede hacer necesario diferenciarlo de la OI tipo I en las formas más leves y de la OI tipo III en los casos más severos. Aunque los pacientes con OI tipo IV están menos afectados al nacimiento, el curso postnatal en algunos casos recuerda a los pacientes con OI tipo III.

El peso y la longitud al nacimiento suelen ser normales, pero la talla generalmente a los 2 ó 3 años de edad está por debajo del percentil 3. Posteriormente la talla continúa paralela a la curva normal, pero unas 2 - 3 desviaciones estándar por debajo, resultando en una talla final baja, especialmente la longitud del tronco.

La frecuencia de las fracturas, como en otros tipos de OI, disminuyen con la pubertad, permaneciendo baja durante la época adulta, para luego volver aumentar sobre todo en las mujeres postmenopáusicas. También en algunos pacientes con OI tipo IV puede aparecer invaginación basilar clínicamente significativa y progresiva escoliosis con compromiso de la función respiratoria.

Dentro de este último grupo tipo IV tan heterogéneo, Glorieux y colaboradores en los últimos años han identificado tres entidades clínicas separadas, basadas en diferencias clínicas y hallazgos histológicos óseos. Son las tipo V, VI y VII^{41,42}.

OI Tipo V (moderada o intensa)

Es un tipo de OI descrita recientemente. Se caracteriza por moderada a severa fragilidad ósea. La herencia parece seguir un patrón autosómico dominante, pero no hay evidencia de anomalías en el colágeno tipo I. Existe limitación de la prono-supinación del antebrazo

debido a que la membrana interósea de los brazos se calcifica precozmente, pudiendo facilitar secundariamente la dislocación de la cabeza del radio.

Después de sufrir fracturas o intervenciones quirúrgicas, los pacientes con OI tipo V tienden a desarrollar callos hiperplásicos, que pueden simular osteosarcomas. La resonancia nuclear magnética (RNM) y la tomografía computerizada (TAC) pueden ser útiles para distinguir estas dos condiciones. No se alteran las escleras ni la dentinogénesis.

Según la experiencia de Glorieux y colaboradores, la OI tipo V ha sido diagnosticada en 16 de sus 364 pacientes con OI en los últimos 15 años, es decir en un 4 %⁴¹. Brenner y colaboradores⁷⁴ describieron la formación de callos hiperplásicos en 10 de sus 209 casos (5 % de las OI). Por tanto, parece ser que los pacientes con OI tipo V constituyen entre el 4-5 % de los pacientes con OI vistos en los hospitales de referencia⁴¹.

Histológicamente, este tipo de OI presenta un patrón característico, la lamelación ósea es “tosca” o en forma de “malla”⁴¹ (como se observa en la Figura 6).

OI Tipo VI

Es también una forma de OI de moderada a severa. Este tipo fue definido en base a los hallazgos histológicos óseos, que muestran un mayor contenido de tejido osteoide que el habitual y un patrón anormal de lamelación⁴¹, como se puede apreciar en la 6.

Estas anomalías histológicas sugieren una alteración de la mineralización del tejido óseo, aunque las concentraciones de calcio y fósforo séricos son normales. El modo de herencia no ha sido establecido todavía y los estudios de las mutaciones del colágeno tipo I son negativos.

La OI tipo VI fue diagnosticada en 8 de 195 (4 %) de los pacientes con OI a los que se realizó biopsia ósea en el estudio de Glorieux y colaboradores en los últimos 15 años⁴¹. Los hallazgos histológicos típicos de OI tipo VI también fueron descritos por Sarathchandra y colaboradores⁷⁵ en 3 de 36 (8%) pacientes con OI.

OI Tipo VII

Es un desorden recesivo que sólo ha sido descrito en una comunidad de nativos americanos del norte de Québec. Aparte de fragilidad ósea, la rizomelia es un hallazgo clínico prominente, y el coxa vara puede estar presente incluso en la infancia. Esta enfermedad ha sido localizada en el cromosoma 3p22-24.1, que está fuera del locus para los genes del colágeno tipo I.

En las siguientes imágenes podemos observar los patrones de lamelación ósea en los distintos tipos de osteogénesis imperfecta, vistos bajo luz polarizada. *Tomado de Rauch y colaboradores, The Lancet, vol 363, 2004⁴¹.*

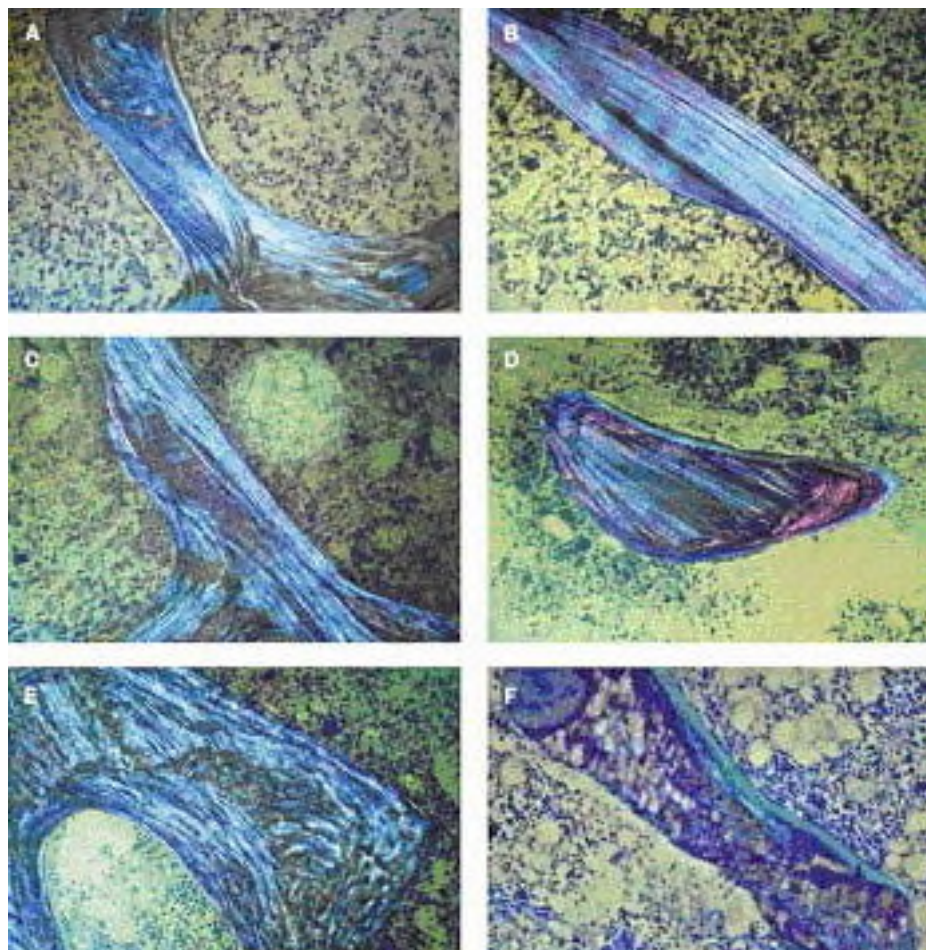


Figura 6: Patrón de lamelación ósea, visto bajo luz polarizada

(A) controles sanos.

(B) OI tipo I: las lamelas son más delgadas que las normales, pero la lamelación es lisa.

(C) OI tipo III: la lamelación es significativamente irregular.

(D) OI tipo IV: lamelación similar al tipo III.

(E) OI tipo V: patrón similar a una “malla” (“mesh-like”).

(F) OI tipo VI: patrón en forma de escama de pescado (“fish-scale”).

En la siguiente tabla (tabla I) quedan resumidos los hallazgos clínicos típicos y las mutaciones asociadas de los distintos tipos de OI.

TIPO OI	SEVERIDAD CLINICA	HALLAZGOS TIPICOS	MUTACIONES ASOCIADAS
I	Leve	Talla normal o ligeramente retrasada, escleras azules en todos los casos. No DI (IA). Hipoacusia.	Stop codon prematuro en COL1A1
II	Letal perinatal	Múltiples fracturas al nacimiento; craneo blando; deformidades muy pronunciadas; extremidades cortas, tórax estrecho; baja densidad ósea; escleras azules.	Sustituciones de glicina en COL1A1 o COL1A2
III	Deformante progresiva	Talla muy acortada; facies triangular; escoliosis severa; deformidades progresivas; escleras azuladas; dentinogénesis imperfecta.	Sustituciones de glicina en COL1A1 o COL1A2
IV	Deformante moderada	Talla moderadamente acortada; escoliosis y deformidades moderadas; escleras azuladas o blancas; laxitud ligamentosa; DI.	Sustituciones de glicina en COL1A1 o COL1A2
V	Deformante moderada	Media o moderada talla baja; dislocación de la cabeza del radio; membrana interósea mineralizada; callos hiperplásicos; escleras blancas; no DI.	Desconocidas
VI	Deformante moderada-severa	Moderada talla baja; escoliosis; acumulación de osteoide en tejido óseo; escleras blancas; no DI.	Desconocidas
VII	Deformante moderada	Talla baja media; acortamiento de húmero y fémur; coxa vara; escleras blancas; no DI.	Desconocidas

Tabla I: Clasificación de las osteogénesis imperfectas: tipos I-IV, Silience et al.⁴⁰; tipos V, VI y VII Rauch, Glorieux et al.⁴¹

3.d. Genética y biología molecular

En la osteogénesis imperfecta se han descrito más de doscientas mutaciones en los genes que codifican para el colágeno tipo I. Se estima que aproximadamente el 90 % de estas mutaciones afectan al gen que codifica para la cadena $\alpha 1$ (gen COL1 A1) en el cromosoma 17, y el 10 % restante de las mutaciones afectan al gen de la cadena $\alpha 2$ (gen COL1 A2) en el cromosoma 7⁴¹.

El colágeno tipo I es la mayor proteína estructural de la matriz extracelular del hueso, piel y tendones⁴⁵. Es un heterotrímero formado por dos cadenas $\alpha 1$ y una cadena $\alpha 2$, formando una estructura de triple hélice. Las moléculas de colágeno son sintetizadas como precursores o procolágeno en el retículo endoplásmico y, tanto intracelular como extracelularmente, sufren una serie de modificaciones postranslacionales para convertirse en colágeno. La cadena pro- $\alpha 1$ está codificada por el gen COL1 A1 localizado en el cromosoma 17, y la cadena pro- $\alpha 2$ está codificada por el gen COL1 A2, localizado en el cromosoma 7. Estos genes contienen cada uno más de 50 exones que dan lugar a 1400 aminoácidos aproximadamente. Cada cadena comprende tres dominios: dominio N-terminal, dominio del colágeno y dominio C-terminal, como queda expuesto en la figura 7. Las cadenas pro- $\alpha 1$ y pro- $\alpha 2$ son inicialmente sintetizadas conteniendo en su secuencia un péptido señal de 22 aminoácidos y se denominan cadenas pre-pro-alfa. El punto de corte de este péptido señal da lugar a la cadena pro-alfa, que contiene extensiones amínicas y carboxílicas terminales que actúan como puntos de unión entre las cadenas para formar una estructura de triple hélice, y corresponde a los siguientes 43 exones.

Cada cadena pro- α tiene 338 repeticiones ininterrumpidas de un triplete G-X-Y, donde G es glicina, X a menudo es prolina e Y, hidroxiprolina.

La presencia de glicina cada tercer residuo es esencial para que las tres cadenas alfa se acoplen en el centro de la triple hélice y se pueda mantener la estructura de triple hélice y formar una estructura proteica estable^{38,39,76,77,78}.

La molécula completa de colágeno con los dos propéptidos es transportada fuera de la célula, donde ambos propéptidos son cortados y la molécula definitiva queda flanqueada por sus telopéptidos.

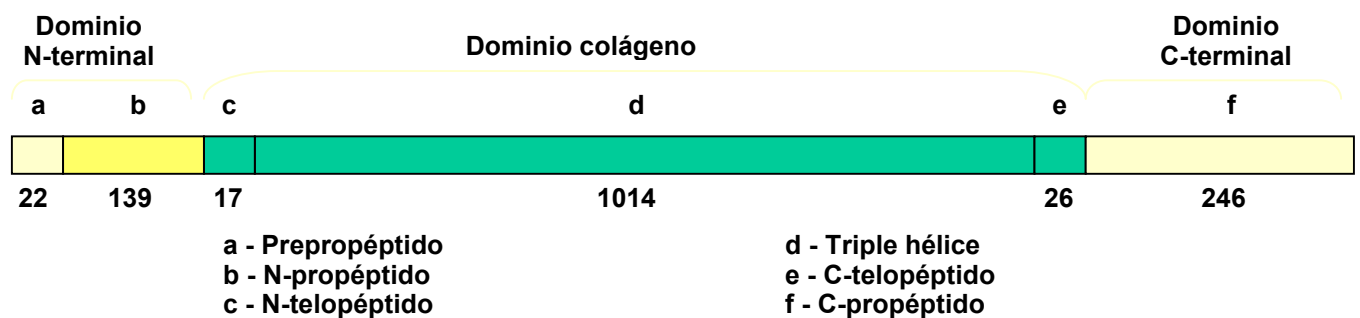


Figura 7: Esquema de la molécula de colágeno tipo I, con sus tres dominios: N-terminal, colágeno y C-terminal.

Se han demostrado anomalías en el colágeno tipo I hasta en el 90 % de los pacientes afectados de OI⁴³.

Se han descrito más de 200 mutaciones diferentes de los genes que codifican para el colágeno tipo I, afectando, como hemos señalado, aproximadamente en el 90% de los casos al gen que codifica para la cadena $\alpha 1$ (gen COL1 A1).

Hay que tener en cuenta que dentro del mismo tipo clínico de OI, existen diferentes defectos moleculares, lo cual justifica la gran variabilidad clínica existente en las OI incluso dentro de un mismo grupo.

Estas mutaciones se dividen en dos grandes grupos:

a) Un grupo de mutaciones van asociadas a una interrupción prematura del proceso de translación, que conlleva una haploinsuficiencia por delección funcional o inactivación de un alelo $\alpha 1$ mutado, siendo normal la expresión del otro alelo³⁸. Como consecuencia se produce una interrupción prematura del proceso de translación y una reducción importante de los niveles de ARNm. Esto conlleva una disminución en la producción de procolágeno tipo I y una menor síntesis de colágeno tipo I. Esto se traduce en la producción de un colágeno tipo I estructuralmente normal, pero en cantidad reducida. Este tipo de mutaciones ocurren en la mayoría de los pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I, que es la forma más leve de OI^{45,41,79 80}.

b) El otro grupo de mutaciones originan defectos estructurales en una de las cadenas α . En el 85 % de los casos son mutaciones puntuales que causan sustitución de un aminoácido de glicina de los tripletes de las cadenas $\alpha 1$ o $\alpha 2$, por otro aminoácido de diferentes características polares, distorsionando la estructura normal de triple hélice⁴⁵. El resto de las mutaciones (aproximadamente un 12 %) producen defectos de lectura en un exón, delecciones o inserciones.

Estas mutaciones tienen un efecto dominante negativo sobre el alelo no mutado, con lo que se sintetiza una proteína de colágeno aberrante, en menor cantidad y susceptible de mayor degradación. Esto es lo que ocurre en las formas de osteogénesis imperfecta severas (tipos II, III y IV)^{43,41,79,80}.

Por el momento es muy difícil predecir la relación fenotipo-genotipo entre la mutación particular y el efecto fenotípico resultante⁴¹.

En la mayoría de los estudios moleculares realizados se ha usado los fibroblastos de la piel para investigar la producción del colágeno. Se conoce mucho menos acerca del efecto de las mutaciones en los propios osteoblastos, que puede diferir de los fibroblastos respecto a las modificaciones post-translacionales del colágeno mutado^{41,81,82,83}.

También se desconoce la *propensión* para incorporar moléculas de colágeno anormal en la matriz extracelular. Además para la mayoría de las mutaciones no se conoce cómo los osteoblastos procesan los productos de los genes mutados, cuánta proteína mutada es secretada y cómo es incorporada a la matriz ósea orgánica. Los osteoblastos que tienen el gen mutado del colágeno tipo I, podrían tener un patrón de expresión anormal en otras proteínas de la matriz, tales como los proteoglicanos, hialuronan, decorin, fibronectina y otras proteínas⁴¹.

Consecuencias de estas mutaciones en la molécula del colágeno

Las mutaciones del colágeno dan lugar a anomalías en el componente orgánico de la matriz extracelular, y éstas también afectan a la fase mineral. De manera que, comparándolo con controles de la misma edad, el hueso de los pacientes con OI muestra una menor mineralización. En el modelo murino de OI con afectación moderada a severa, se observan unos cristales minerales más pequeños y en menor número, aunque bien alineados, que en el hueso de ratones normales⁴¹.

Estas alteraciones en los componentes orgánico y mineral del hueso, están asociadas con una conducta biomecánica alterada, dando lugar a una disminución de la fuerza tensional, a una rotura más fácil cuando se deforma que el hueso normal, con una mayor friabilidad. Además tanto el grosor de la cortical como la cantidad de hueso trabecular también están disminuídos⁴¹.

Herencia y consejo genético

La OI, por tanto, es un trastorno genético de herencia autosómica dominante del tejido conectivo y la mayoría de los pacientes son heterocigotos para una determinada mutación. Por tanto una persona afectada debe tener una probabilidad de un 50 % de transmitir el gen de la OI a su descendencia.

Sin embargo es relativamente frecuente la existencia de mutaciones de novo en pacientes sin antecedentes familiares, sobre todo en las OI tipo I y IV. Además siendo la OI de herencia autosómica dominante, sorprende que el riesgo de recurrencia para una pareja sana de tener otro hijo afecto sea de hasta el 5-8 %, que es un riesgo muy alto para corresponder a mutaciones de novo, y muy bajo para una herencia recesiva⁸⁴. Esto se explica por la existencia de un “mosaicismo parental”⁸⁵, de forma que en un progenitor pueden existir dos líneas celulares diferentes, una con la mutación del colágeno tipo I y otra sin ella, portando la mutación en las células germinales y en un número limitado de células somáticas, por lo que el progenitor es asintomático. Es lo que se denomina “portador mosaico”^{45,73}. La probabilidad de que un progenitor tenga más de un hijo afecto de OI depende de la proporción de alelos mutados en las células germinales. Siempre que una pareja sana haya tenido un hijo con OI la posibilidad de un mosaicismo parental debe ser contemplada, para, si es posible, realizar un diagnóstico prenatal⁷³. El estado de portador mosaico puede detectarse mediante la identificación del colágeno tipo I en el examen del ADN leucocitario para el colágeno mutado hallado en el niño. La relativa alta incidencia de mosaicismo parental en las OI es muy importante para el consejo genético de los padres que tienen un hijo con OI^{45,86,87}.

Por último, sólo unos pocos casos de OI presentan herencia recesiva. Se sabe que el tipo rizomélico encontrado en la región canadiense de Québec (OI tipo VII), se hereda con un patrón recesivo. Muy pocas familias de los tipos II y III, se han transmitido con este tipo de

herencia. Ante la presencia de consanguinidad entre los padres y más de un hijo afecto de OI, de distintos sexos, no se puede descartar completamente la herencia recesiva, donde el riesgo de recurrencia para estos padres sería del 25 %.

Trastornos bioquímicos en la OI

El trastorno bioquímico causante de la sintomatología de la OI es la síntesis de un colágeno I anormal o disminuído, que determina la formación de una matriz ósea extracelular defectuosa. Como los defectos genéticos son muy diversos, el resultado bioquímico también es muy heterogéneo, originando por tanto una clínica también muy variable. Esto es debido al gran tamaño de la molécula de procolágeno (que tiene tres cadenas de 1500 aminoácidos), las complejas modificaciones postranslacionales a que se ve sometida, y la compleja naturaleza de los genes COL1 A1, con 40 kb de ADN cromosómico y 5000 secuencias codificantes.

El fenotipo bioquímico predice la gravedad clínica en las formas no letales de la OI⁸⁸. La posición y naturaleza del aminoácido sustituido en la triple hélice del colágeno I, son determinantes de la gravedad clínica, que puede ir desde formas letales incompatibles con la vida, hasta formas benignas que pueden pasar desapercibidas.

Estudios recientes de los metabolitos relacionados con la formación fibrilar de las cadenas del colágeno, los llamados “cross-links” (hidroxi-lisil-piridinolina, lisil-piridinolina o hidroxilisina) han mostrado que el ensamblaje intrafibrilar del colágeno o de los metabolitos “cross-links” es normal, y por tanto no es el responsable de la fragilidad ósea. Sin embargo la digestión con pepsina del material óseo, ha mostrado que el colágeno localizado en la superficie de las fibrillas, tiene menos productos “cross-links” que el localizado en la parte interna, indicando que la distribución de las moléculas mutantes no es al azar e interviene en la fisiopatología de la fragilidad ósea⁸⁹.

Además de los trastornos bioquímicos en el colágeno tipo I, se han descrito otras alteraciones asociadas en las OI, como un ritmo de proliferación de los osteoblastos menor que en los controles, o una disminución de determinadas proteínas de la matriz extracelular, como la osteonectina y otros proteoglicanos⁹⁰.

Se han descrito casos de OI donde el colágeno tipo I mutado sólo se ha encontrado en el hueso, pero no en la piel. Lo cual demuestra una especificidad tisular en la incorporación del colágeno mutado. Como los estudios moleculares habitualmente se realizan en los fibroblastos de la piel, esto puede explicar los casos de OI (un 10 % aproximadamente) en los que no se encuentra defectos en el colágeno tipo I⁴³.

3.e. Histología ósea e Histomorfometría en la OI

Estudios recientes de microscopía electrónica confirman que las alteraciones morfológicas y ultraestructurales de las biopsias óseas de los pacientes con OI guardan una estrecha correlación con la severidad clínica⁷⁵. De manera que de menos a más severas son: las formas I (leve) y IV (moderada), las formas III (severa) y por último las formas tipo II (letal perinatal).

Hay diversos estudios sobre histología e histomorfometría ósea en niños con OI, entre los que destacan los que exponemos a continuación.

Rauch, Travers y Glorieux⁹¹ realizan en el año 2000 un estudio que incluye biopsias de 70 pacientes (de edades entre 2 y 13 años) con OI: 32 con OI tipo I, 11 con OI tipo III y 27 con tipo IV. Se compararon con biopsias control de 27 niños sanos de la misma edad y sexo.

En las biopsias de los pacientes con OI se observan varias anomalías del tejido óseo: existe una disminución del grosor de la cortical (sugiriendo un defecto en el modelado óseo cortical) y una disminución del volumen del hueso esponjoso. Una evaluación cuantitativa

revela que la disminución del volumen óseo del hueso esponjoso o trabecular es debido en parte a la disminución del número de trabéculas, lo cual indica que se producen menos trabéculas que en condiciones normales, pero también es debido a que el grosor de las trabéculas está disminuído y no aumenta con la edad como ocurre con la población normal. Sin embargo la actividad del remodelado óseo esponjoso es elevada.

Las diferencias entre los distintos tipos de OI es la siguiente: los niños con OI tipo I tienen un mayor volumen óseo esponjoso que los tipos III y IV. Esto es debido a un mayor número de trabéculas en la OI tipo I, mientras que el grosor de las trabéculas es similar en los tres tipos de OI.

Este mismo grupo de autores (Rauch y colaboradores) en el 2002⁹², realizaron un estudio aportando los datos de la histología ósea en un grupo de 45 pacientes con OI, antes y después de 2,4 años de tratamiento con Pamidronato, siendo la edad de la primera biopsia entre los 1,4 y 17,5 años.

En todos los tipos de OI “clásicos” el metabolismo del hueso esponjoso está marcadamente aumentado. Los indicadores de la formación y resorción ósea están ambos aumentados, sin evidencia de predominar un proceso sobre otro. El turnover óseo del hueso esponjoso está incrementado entre un 40 % (OI tipo I) y un 120 % (OI tipo III) más que en los grupos control de niños sanos. Este incremento del turnover óseo se correlaciona con la severidad de la enfermedad.

En el año 2004, este mismo grupo de autores publican en *The Lancet* las anomalías histológicas óseas en la OI⁴¹. El hueso en la OI tiene un grosor menor que el hueso normal, a expensas tanto del compartimento trabecular como del cortical. Las trabéculas están reducidas en número y son anormalmente delgadas. Aunque los osteoblastos individualmente producen menos hueso que el normal, el total del porcentaje de formación ósea en el compartimento trabecular está aumentado, debido a que el número de osteoblastos también está incrementado. Sin embargo este incremento no permite una

ganancia neta en la masa del hueso trabecular porque la actividad de la resorción ósea por parte de los osteoclastos también está aumentada. Todas estas alteraciones están expuestas en la figura 8.

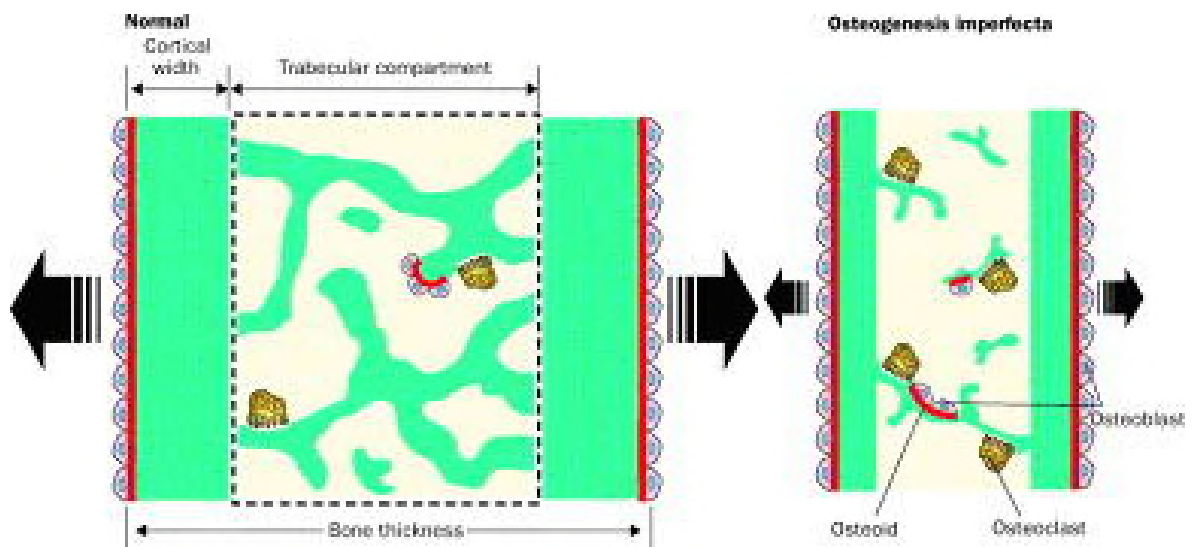


Figura 8: Anomalías óseas histológicas observadas en la osteogénesis imperfecta. Tomado de Rauch y colaboradores⁴¹.

Los hallazgos histológicos óseos permiten clasificar de una manera más exacta los distintos tipos de OI, tal y como como hemos expuesto en la clasificación de las OI.

La histomorfometría permite la cuantificación objetiva de las características estructurales y funcionales del hueso. Con esta técnica se puede examinar la dinámica de todo el proceso de remodelado óseo. Se realiza en secciones de hueso trabecular sin desmineralizar procedentes de biopsias tomadas después de un marcaje adecuado que permita evaluar no sólo parámetros estáticos del hueso, sino también parámetros dinámicos del mismo. La información que proporciona sobre la cantidad de hueso es muy importante. Esto junto con la información fisopatológica que ofrece, hacen que sea la herramienta de

elección en estudios de modelos de osteoporosis experimental. El principal inconveniente es el coste económico y el tiempo de procesamiento, para su realización, que se están mejorando con la introducción de métodos semi y automatizados⁹³.

De manera que la histomorfometría ósea juega un papel muy importante en el diagnóstico de las OI, y ofrece información que no puede ser obtenida por otros métodos. Esta técnica puede ayudar a entender el impacto de los defectos moleculares y celulares en los altos niveles de la organización biológica. El análisis de las biopsias óseas permitiría detectar las distintas formas de OI, afinando más en la clasificación de este tipo de alteraciones. Sin embargo son técnicas que se realizan sobre todo a nivel experimental.

3.f. Diagnóstico de la OI

El diagnóstico de la OI es fundamentalmente clínico y se basa principalmente en los signos y síntomas expuestos en el capítulo correspondiente a la clínica de la OI. Hoy día se sigue utilizando la clasificación según Sillence⁴⁰ realizada en 1979, en base a la clínica, hallazgos radiológicos y el tipo de herencia^{38,39}.

Tradicionalmente se ha dado mucha importancia a la presencia o ausencia de escleras azules y a la dentinogénesis imperfecta como signos diagnósticos de OI⁴¹. Sin embargo estos hallazgos tienen algunas limitaciones. Las escleras azuladas u oscuras son muy típicas de bebés sanos, y por tanto este hallazgo no es muy diagnóstico en este grupo de edad. La dentinogénesis imperfecta es clínicamente más evidente en la dentición primaria que en la dentición permanente en los pacientes con OI, e incluso los dientes pueden ser normales a la exploración física en estos enfermos. También la evidencia clínica de pérdida de audición es muy rara en las dos primeras décadas de la vida, aunque se pueden encontrar alteraciones audiométricas en una gran proporción de niños y adolescentes con OI.

Por tanto, el diagnóstico clínico de OI puede resultar fácil en aquellos individuos con historia familiar positiva, o en aquellos en los que están presentes varios hallazgos típicos de esta enfermedad. Sin embargo puede ser difícil en ausencia de miembros familiares afectados y cuando la fragilidad ósea no se asocia a anomalías extra-esqueléticas típicas. La incertidumbre en estos casos ocurre porque no hay unos criterios mínimos acordados que establezcan el diagnóstico clínico de la enfermedad. En estas situaciones, el estudio molecular de los genes del colágeno tipo I podría dar una información útil, en los casos en los que se pudiera detectar la mutación, aunque se sabe que en un 10 – 15 % de las personas con OI no tienen dichas mutaciones.

Los hallazgos clínicos y la severidad del cuadro, son variables según el tipo de OI. La característica clínica más relevante de todos los tipos de OI es la fragilidad ósea, aumentando la severidad de la misma en el siguiente orden: tipo I < tipos IV, V, VI, VII < tipo III < tipo II^{38,41}.

En resumen, el diagnóstico de las OI a veces no es una tarea fácil, y se necesita una conjunción de los siguientes parámetros: clínica, hallazgos radiológicos, biopsia de piel y cultivo de fibroblastos, marcadores bioquímicos, densitometría ósea, biopsia ósea y técnicas de biología molecular.

1. Clínica

La clínica varía en función de los distintos tipos de OI, como ya hemos expuesto. Suele existir: historia de fracturas, deformidades óseas, cifoescoliosis, dolor óseo crónico, retraso del crecimiento, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia y antecedentes familiares positivos, entre otros.

2. Hallazgos radiológicos

Lo más frecuente dentro de los hallazgos radiológicos es la presencia de fracturas, junto con la osteopenia/osteoporosis (disminución de densidad y contenido mineral óseo) variable en función de la severidad clínica, deformidades óseas, rarefacción ósea progresiva y presencia de callos de fracturas que pueden ser múltiples y de distinta antigüedad.

También podemos encontrar: corticales finas o casi ausentes, acortamiento de miembros inferiores, incurvación de extremidades (fémur en “cayado de pastor” y tibia en “vaina de sable”), huesos largos de aspecto grácil con diáfisis delgadas y metafisis anchas, acortamiento del tronco, tórax pequeño y acampanado, reducción de la altura de los cuerpos vertebrales, cifoescoliosis con deformidad de la caja torácica, iliacos y pubis cortos, bóveda craneal mal osificada, huesos wormianos, aumento del diámetro bitemporal, platibasia e impresión basilar.

3. Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos

Puede confirmar el diagnóstico. Se realiza mediante estudios bioquímicos del colágeno utilizando un cultivo cutáneo de una biopsia con sacabocados. La mayoría de las mutaciones estructurales del colágeno provocan retraso en la formación de los filamentos en espiral, dando lugar a la aparición de bandas anchas o retrasadas en la electroforesis de las proteínas, con un patrón diferente al del colágeno normal⁸⁶. En la OI tipo I la reducción de la cantidad de colágeno tipo I produce un aumento de la relación colágeno tipo III/tipo I detectada mediante electroforesis de las proteínas³⁸. El problema es que en un 10% de los casos de OI la mutación se presenta sólo a nivel de hueso y no de la piel y la biopsia de piel puede resultar normal.

4. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo

Los marcadores bioquímicos óseos son indicadores sistémicos del metabolismo óseo y se clasifican en marcadores de formación ósea y marcadores de resorción ósea.

Por lo general en las OI suele existir disminución de los marcadores de formación y resorción ósea, pero en las formas severas predomina la resorción. Sin embargo como veremos, no existen datos constantes ni concluyentes⁹⁴.

En los últimos años varios estudios han evaluado los marcadores óseos en pacientes con OI y los resultados han sido muy variables e incluso, contradictorios^{91,95,96}.

Se han publicado parámetros de formación ósea normal o disminuídos, y marcadores de resorción ósea disminuídos, normales, o aumentados. Parte de esta discrepancia se debe a las dificultades para obtener grupos de control adecuados de niños sanos, junto con las diferencias entre los distintos Centros en cuanto a la clasificación de los pacientes y el tratamiento realizado, que contribuye a las variaciones entre los distintos estudios. También puede influir el hecho de que muchos estudios son realizados en niños, y éstos han tenido antecedentes de fracturas recientes, que modifican los valores de los parámetros óseos.

Para interpretar los resultados de los marcadores óseos bioquímicos, puede ser útil recordar qué determina los niveles sanguíneos y urinarios de estas moléculas.

Los niveles séricos de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo están influenciados por la tasa de producción y la tasa de aclaramiento. La producción de los marcadores óseos bioquímicos por unidad de masa ósea, está determinada por dos factores: primero, el área ósea que es disponible a osteoblastos y osteoclastos; y segundo, el porcentaje de turnover óseo por unidad de área de superficie. Como se ve por histomorfometría de cresta iliaca, los porcentajes de formación y resorción ósea por unidad de superficie están claramente aumentados en las OI tipos I, III y IV. El área por unidad de masa ósea también está aumentada, porque las trabéculas son delgadas y la porosidad de la

cortical está aumentada. Por tanto, el turnover óseo en las OI está marcadamente aumentado. Sin embargo, al mismo tiempo, la masa ósea está muy disminuída. Estas dos anormalidades patológicas (incremento de turnover óseo y disminución de masas ósea) están “neutralizadas”, y los valores séricos de los marcadores óseos pueden ser casi normales o incluso estar disminuídos.

Por otra parte, muchos marcadores de la resorción ósea son productos de la degradación del colágeno, que se cuantifican en orina. Los marcadores urinarios son más variables que los parámetros séricos, porque dependen de la filtración glomerular y de la resorción tubular. Como la concentración urinaria de algunas sustancias está influenciada por el agua de la diuresis, los resultados de los marcadores urinarios de resorción ósea normalmente se relacionan con los niveles de creatinina urinarios. Esto introduce otro error, ya que la creatinina excretada por la orina está directamente relacionada con la masa muscular, y como la masa muscular está además claramente disminuída en OI severas, la excreción de creatinina es baja, dando lugar a un aumento de la relación entre marcadores urinarios de resorción ósea y creatinina urinaria.

Así, los marcadores urinarios relacionados con la excreción de creatinina pueden estar elevados, mientras que los marcadores séricos al mismo tiempo pueden estar normales o bajos.

Todo esto muestra las dificultades para elucidar la patogénesis de las OI mediante cuantificación de moléculas en suero y orina. Los marcadores óseos, sin embargo, pueden ser más útiles para monitorizar a corto plazo la intervención terapéutica farmacológica en los pacientes con OI.

En un estudio realizado por Cepollaro y colaboradores⁹⁷, muestran cómo en la OI están disminuídos los parámetros de aposición ósea con disminución del PICP (propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I), indicando un defecto en la biosíntesis del colágeno tipo I. Estos autores concluyen que el PICP puede ser un marcador útil en el manejo de

los pacientes con OI. En cuanto a la osteocalcina, que en otros estudios está disminuída, en este trabajo encuentran valores elevados. Esto es porque a pesar de ser un marcador de formación ósea, representa distintas fases de la actividad osteoblástica, con lo cual es fácil encontrar niveles altos de osteocalcina en pacientes con niveles bajos de PICP. Además están elevados los parámetros de resorción ósea, sobre todo en los pacientes más afectados, con elevación del ICTP (telopéptido), indicando una rápida degradación del colágeno tipo I defectuoso, y también con elevación de la calciuria.

En un estudio realizado por Brenner y colaboradores⁹⁸, muestran que las concentraciones de N-telopéptido del colágeno tipo I urinario está positivamente correlacionada con la excreción de calcio urinario, que está elevada en pacientes con OI durante la infancia y adolescencia. Esto muestra que en la OI está alterada no sólo la síntesis, sino el turnover del colágeno tipo I maduro y da evidencia de que los porcentajes de reabsorción ósea están elevados.

5. Densitometría ósea

En pediatría, de todas las técnicas que existen para cuantificar la masa ósea, la más adecuada es la densitometría radiológica de doble energía (DEXA) por varios motivos: su alto índice de reproductibilidad (99%), su limitado tiempo de exposición (3-5 minutos), su mínima dosis de irradiación (0,002 % del límite anual establecido para la población) y su poder para valorar ambos componentes del hueso, trabecular y cortical⁴.

Hay distintos estudios en los que se evalúa la evolución de la masa ósea en la infancia y en la adolescencia, tanto en poblaciones sanas, como poblaciones patológicas y con riesgo de osteoporosis¹⁶. De estos estudios cabe destacar el realizado por el Dr. Carrascosa y colaboradores^{3,4,19} en el que establecen el patrón de adquisición de masa ósea de una población infato-juvenil sana. En poblaciones con patología los resultados deberían compararse con los de poblaciones de similar edad, altura y desarrollo puberal¹⁶.

En pacientes con OI la mayoría de los estudios de masa ósea se realizan con DEXA, valorando el contenido mineral óseo a nivel lumbar L2-L4, donde el componente trabecular del hueso es mayor. En las formas severas la densidad mineral ósea (BMD) es baja o muy baja, pero algunas formas muy leves de OI pueden tener una BMD normal⁹⁹. Como ya se ha comentado, Plotkin y colaboradores¹⁵ hacen referencia a que la interpretación de los resultados por DEXA en niños debe ser distinta a la de los adultos y hay que realizarla con cuidado para no crear falsas alarmas y tratamientos innecesarios. En adultos los valores de densidad mineral se expresan en términos de “T-scores”, que indican el número de desviaciones estándar que la densidad mineral ósea del paciente difiere de la media de adultos sanos. Según la OMS se define osteopenia cuando la T-score está entre -1 y -2,5 y osteoporosis por debajo de -2,5. En niños no se puede utilizar la T-score de los adultos, sino que hay que usar la Z-score o desviación estándar ajustada a la edad y sexo de los patrones establecidos para niños sanos de la misma edad, puesto que la densidad mineral ósea se influye por la talla, peso y maduración del esqueleto. No hay establecidos criterios de osteopenia y osteoporosis en niños. La DEXA es útil para informar de la severidad de los déficits en contenido mineral óseo, y es útil para evaluar la evolución de la salud del esqueleto en niños con una enfermedad crónica como la OI tras el tratamiento. Sin embargo los resultados deben interpretarse con cuidado porque los niños no son “pequeños adultos” y hay que tener en cuenta otra serie de factores (como son la historia clínica, hallazgos bioquímicos, exploración física, etc...) para no realizar tratamientos inadecuados.

6. Biopsia ósea

La biopsia ósea nos indica los cambios estructurales y las alteraciones patológicas de los procesos metabólicos que se están produciendo en el hueso en un momento

determinado, proporcionando un diagnóstico preciso ²⁵. Por ser una técnica agresiva, en nuestro Centro no se utiliza para el diagnóstico de los niños con OI.

La histomorfometría²⁵ permite la cuantificación objetiva de las características estructurales y funcionales del hueso, proporcionando información en dos dimensiones y la extrapolación a las tres dimensiones está basada en principios de estereología. Sus principales inconvenientes son el coste económico y el tiempo de procesamiento.

En los pacientes con OI, las alteraciones morfológicas y ultraestructurales de la biopsia ósea guardan una estrecha correlación con la severidad clínica, como hemos expuesto en el capítulo de histología e histomorfometría ósea. La biopsia nos puede dar información que no se puede obtener de otra manera y nos ayudaría a clasificar de una forma más exacta los distintos grupos de OI⁹¹. Sin embargo es una técnica que no se realiza de manera rutinaria en muchos sitios, por las dificultades que conlleva, sino que se suele realizar a nivel experimental.

7. Técnicas de biología molecular

Las técnicas de biología molecular permiten identificar la mutación específica del colágeno tipo I. Esto permite diagnosticar a los familiares utilizando el DNA leucocitario. Se pueden realizar también estudios moleculares o bioquímicos en biopsia de vellosidades coriónicas para el diagnóstico prenatal en los casos que proceda, sobre todo en padres sanos que previamente han tenido hijos afectados de una forma grave de OI. Los amniocitos producen falsos positivos en los estudios bioquímicos pero pueden utilizarse para estudios moleculares en los casos apropiados³⁸.

El análisis de los genes del colágeno tipo I puede dar una información útil para el diagnóstico de las OI, que puede ser realizada investigando la estructura de las moléculas del procolágeno tipo I derivado del cultivo de los fibroblastos de la piel del paciente^{41,94}.

Alternativamente, el DNA genómico se puede extraer de las células blancas de la sangre (DNA leucocitario) y la región codificante de los genes COL1 A1 y COL1 A2 puede ser el “screening” para las mutaciones. Ambas de estas determinaciones pueden detectar aproximadamente el 90% de todas las mutaciones del colágeno tipo I. Un estudio positivo del colágeno tipo I confirma el diagnóstico de OI. Sin embargo en un resultado negativo cabe la posibilidad que una mutación del colágeno tipo I esté presente, pero que no se detecte, o bien que el paciente tenga una forma de esta enfermedad que no se asocia con mutaciones del colágeno tipo I. Por tanto, un estudio negativo del colágeno tipo I no descarta la OI^{45,86,100,101,102}.

3.g. Diagnóstico diferencial de la OI

Existen varias alteraciones esqueléticas primarias que pueden confundirse con la OI⁴¹.

El síndrome de Bruck y el síndrome osteoporosis-pseudoglioma han sido previamente denominados “osteogénesis imperfecta con contractura articular congénita”, y “forma ocular de osteogénesis imperfecta” respectivamente, por el gran parecido clínico que existe entre dichas enfermedades.

La displasia fibrosa panostótica es la forma extrema de la displasia fibrosa poliostótica, en la que todos los huesos están afectados, y también a veces plantea dudas de diagnóstico diferencial con la OI.

La hiperfosfatasa idiopática autosómica recesiva, también conocida como enfermedad de Paget juvenil, está caracterizada por un turnover óseo aumentado, pero generalmente es fácilmente distinguible de la OI, en base a una actividad fosfatasa alcalina sérica muy alta.

La hipofosfatasa es muy variable en la expresión clínica, desde recién nacidos sin mineralización ósea, a fracturas patológicas que se desarrollan tardíamente en los adultos. En el periodo neonatal en los niños con OI se encuentran niveles de fosfatasa alcalina

normales o elevados, a diferencia de lo que ocurre en la hipofosfatasa donde están muy disminuídos⁴⁴.

El Síndrome Cole-Carpenter (osteoporosis, talla baja, craneosinóstosis, proptosis ocular, en el que no existen mutaciones en el colágeno tipo I), ha sido descrito sólo en unos pocos pacientes y no se sabe el tipo de herencia.

La osteoporosis idiopática juvenil es una forma transitoria, no hereditaria, de osteoporosis en la infancia sin manifestaciones extraesqueléticas, que típicamente se desarrolla en chicos prepuberales, previamente sanos, de ambos sexos. La recuperación espontánea suele ocurrir después de 3-5 años, aunque las deformidades de la columna y el deterioro funcional severo pueden persistir.¹⁰³

Picnodisóstosis: también cursa con escleras azules, fracturas múltiples, talla baja, desproporción craneofacial, pero en lugar de existir disminución en la densidad de los huesos, está aumentada.

El maltrato infantil es una causa frecuente de fracturas, con alta incidencia en el primer año de vida. La diferencia clínica entre formas leves de OI y niños con abuso puede ser difícil, especialmente en familias con historia negativa para esta alteración¹⁰⁴. Además en niños con formas leves de OI a veces existe poca información en cuanto al valor de la DMO. Los análisis del colágeno tipo I pueden ser muy útiles cuando el test es positivo, sin embargo un resultado negativo, no prueba abuso infantil. La distinción en muchos casos entre OI de forma leve y abuso a niños hay que realizarlo mediante una cuidadosa evaluación clínica. El éxito del diagnóstico lo proporciona la experiencia del médico y un exhaustivo examen físico que revele otras lesiones provocada por el abuso.

Síndrome de Ehlers Danlos (ED): es también una enfermedad del colágeno, donde existe hiperlaxitud articular, escleras azules, huesos wormianos, en ocasiones talla baja y retardo en el cierre de las fontanelas. Se diferencia principalmente de la OI por la ausencia casi siempre de fracturas y por otros signos presentes en el ED que no están en la OI.

Síndrome de McCune-Albright: también se presenta con fracturas, arqueamiento de huesos largos, sobre todo fémures, deformidades esqueléticas y a veces escleras azules. Se diferencia de la OI por los hallazgos radiológicos de zonas translúcidas en los huesos debidos a la displasia fibrosa polioestótica característica de esta enfermedad, junto con otros signos cutáneos y endocrinos.

3.h. Tratamiento no médico de la OI

El manejo de los pacientes con OI es multidisciplinar, requiriendo la participación de distintos especialistas, como genetistas, endocrinólogos infantiles, traumatólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, otorrinolaringólogos, neurocirujanos y psicólogos, todos ellos coordinados en unidades de atención especializada. Dentro del tratamiento no médico se pueden distinguir dos tipos de tratamiento: no quirúrgico y quirúrgico. Más adelante comentaremos el tratamiento médico.

Manejo no quirúrgico

El manejo no quirúrgico de las OI va encaminado a la prevención de fracturas, la rehabilitación física adecuada para estimular el desarrollo motor y la fuerza muscular, y a la prevención de contracturas y deformidades debido a la posición.

La fisioterapia, rehabilitación y cirugía ortopédica, son uno de los principales tratamientos de la OI. Los esfuerzos terapéuticos tienen como objetivo conseguir la mayor movilidad posible y de otras capacidades funcionales. Los programas de actividad física, en la medida de las posibilidades de cada niño a pesar del riesgo aumentado de fracturas que existe, van encaminados a prevenir las contracturas y la pérdida ósea inducida por la inmovilización^{105,106}. Hay que intentar así mismo que el tiempo de inmovilización después

de la fracturas en los niños con OI no sea mayor que el que justamente se necesite, ya que se debe evitar el círculo vicioso de fracturas, inmovilización, osteoporosis y refracturas.

La ortopedia se utiliza fundamentalmente para proteger las piernas durante las primeras fases de la movilización (como se puede observar en la figura 9).

Ponerse de pie y andar pueden realizarse a veces sólo después de que el fémur y la tibia sean “estables” tras la colocación quirúrgica de clavos intramedulares. Estas medidas sin embargo no alteran la extrema fragilidad ósea que existe a veces en estos pacientes, por lo que se deben acompañar siempre del tratamiento médico adecuado mediante fármacos que aumenten la fuerza de los huesos.



Figura 9: Aparatos ortopédicos usados para corregir las deformidades de las tibias en un niño con OI.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de las osteogénesis imperfectas, va encaminado a consolidar las fracturas y corregir o evitar las deformidades.

Las fracturas deben tratarse inmediatamente con férulas o yesos y el periodo de inmovilización debe ser lo menor posible para evitar más osteoporosis.

Para corregir las deformidades de los huesos largos, se realizan osteotomías múltiples y colocación de clavos intramedulares, principalmente telescópicos, lo cual permite una mejora de la funcionalidad anatómica de las extremidades^{107,108,109}. La necesidad de la intervención quirúrgica es más frecuente en fémures y tibias, mientras que la fijación del húmero suele ser mucho menos necesaria¹¹⁰ y la intervención del antebrazo es muy rara. La intervención quirúrgica se suele realizar a partir de los dos años de edad. La ventaja de la colocación de los clavos intramedulares telescópicos o extensibles (tal y como aparece en la Figura 10), es que dichos clavos se elongan con el crecimiento del niño y no necesitan un recambio tan frecuente como ocurre con los clavos no extensibles. Sin embargo requieren un procedimiento quirúrgico más complejo. La elección del tipo de clavo dependerá de cada paciente y de la experiencia del cirujano.

A pesar de las complicaciones que puedan existir, la utilización de los clavos intramedulares ha supuesto el tratamiento más satisfactorio para la prevención y corrección de las fracturas y de las deformidades de los huesos largos, permitiendo, incluso en las formas más severas, la mejora de la deambulación y de la rehabilitación^{111, 112,113,114}.

Además si la colocación de los clavos intramedulares de extremidades inferiores se realiza antes de los 3 años y medio de edad, parece ser que se mejora el desarrollo psicomotor de estos pacientes¹¹⁵.



Figura 10: Realización de osteotomías múltiples en fémur de un paciente con OI y colocación de clavo intramedular telescópico, que va elongándose con el crecimiento del paciente.

En los pacientes con formas severas de OI, la deformidad progresiva de la columna vertebral puede originar una importante escoliosis, conllevando dificultad para la sedestación, dolor y complicaciones, tales como compromiso pulmonar. La escoliosis es difícil de tratar con corsés externos, que a veces no tienen efecto sobre la progresión de la curvatura, siendo necesaria la intervención quirúrgica con estabilización espinal¹¹⁶.

Los corsés blandos pueden ayudar a reducir el dolor y la cifosis lumbar y mejorar el balance postural durante la sedestación.

Así mismo puede ser necesario el tratamiento quirúrgico de la impresión basilar, en los casos más severos^{56,117}.

3.i. Tratamiento médico de la OI

El tratamiento médico de las OI encaminado a aumentar la fuerza de los huesos se ha intentado durante muchos años⁴¹. En la actualidad no existe un tratamiento médico eficaz o curativo de la OI, porque no se puede actuar directamente sobre la formación del colágeno tipo I. A lo largo de la historia se han utilizado diversos tratamientos médicos (calcitonina, esteroides anabólicos...) para intentar aumentar la masa ósea, sin obtener resultados favorables. El tratamiento en la actualidad es sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinar. Los mejores resultados se han conseguido fundamentalmente con dos fármacos que pasaremos a comentar: la hormona de crecimiento (GH) y los bifosfonatos.

1. Hormona de crecimiento

La hormona de crecimiento (GH) es el mayor determinante del crecimiento del esqueleto en la etapa previa al cierre de los cartílagos epifisarios. En la etapa adulta su efecto es necesario para un adecuado mantenimiento de la homeostasis ósea.

La GH actúa tanto directamente como a través de los factores de crecimiento (IGFs) estimulando el crecimiento y favoreciendo la mineralización del esqueleto y la adquisición de la masa ósea.

Esto lo realiza a través de varios mecanismos:

- La GH estimula el metabolismo fosfocálcico, aumentando la hidroxilación renal de la vitamina D y la absorción intestinal de calcio y fósforo.
- La GH estimula la proliferación celular de los osteoblastos y la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas de la matriz), facilitando la aposición y mineralización ósea³. La IGF-I es el factor de crecimiento más

abundante en el tejido óseo, tanto en su producción como en su almacenamiento, en la matriz proteica. Actúa en una primera fase como mitógeno autocrino preosteoblástico, estimulando la proliferación y diferenciación de los osteoblastos. Posteriormente estimula la acción del osteoblasto diferenciado, potenciando la formación y mineralización de la matriz y disminuyendo la degradación del colágeno (como se puede observar en la figura 11)¹¹⁸.

- La GH paralelamente tiene efectos indirectos que también benefician la ganancia de masa ósea, como son el incremento de la fuerza y de la masa muscular, ya que la actividad muscular estimula la aposición de calcio y la formación de hueso nuevo^{119,120}.
- Además por su capacidad anabolizante proteica, la GH favorece la recuperación de las fracturas.

A nivel experimental se ha demostrado que las fracturas en ratas consolidan más rápidamente si se les trata con GH¹²¹. En este trabajo se observa que en las ratas tratadas con GH a las dos semanas el callo de fractura ya está prácticamente consolidado, y no así en el grupo control de ratas no tratado, ambas no deficitarias en GH. El examen histológico de la zona de fractura en estas ratas demostró una gran y mayor formación de hueso nuevo en las tratadas con GH frente a las no tratadas¹²¹.

En resumen, tanto por promover la formación de hueso nuevo como por incrementar la aposición de sales cálcicas, la GH incrementa la masa ósea, permitiendo al hueso ser más resistente; y además por su capacidad anabolizante proteica, favorece la recuperación de las fracturas, presentando por tanto un efecto positivo sobre la masa ósea^{3,118,119,122,123,125}.

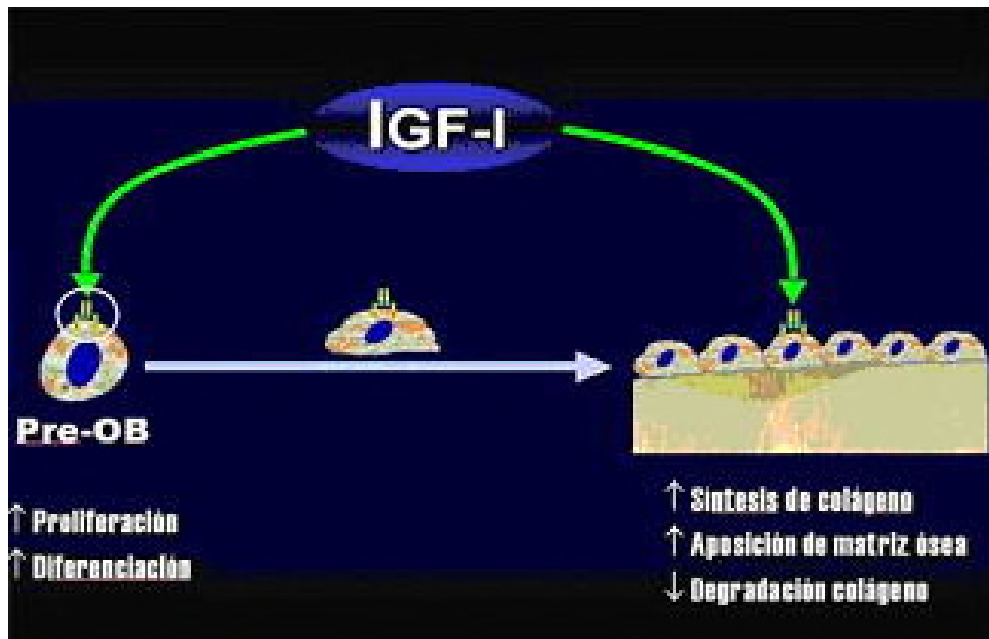


Figura 11: La GH a través de los factores de crecimiento (IGF-I) actúa de forma bimodal. En una primera fase es un mitógeno autocrino preosteoblástico que estimula la proliferación y diferenciación de los preosteoblastos. Posteriormente estimula la acción del osteoblasto, aumentando la formación y mineralización de la matriz y disminuyendo la degradación del colágeno

El efecto positivo de la GH sobre el hueso ha sido demostrado por varios grupos en diversas patologías tales como: déficit de GH, tanto en la infancia como en el adulto, síndrome de Turner e insuficiencia renal crónica^{119,122,123}. No está establecida su utilidad en la osteoporosis idiopática, osteoporosis secundaria a enfermedades crónicas o a corticoides. Hay diversos estudios sobre la utilización de la GH en las osteogénesis imperfectas.

Hay tres razones principales para el uso de la hormona de crecimiento (GH) **en las osteogénesis imperfectas**³⁹:

a) La primera es estimular el metabolismo óseo¹¹⁹, aumentando sobre todo la aposición ósea, por la acción positiva que la GH tiene sobre el hueso.

b) La segunda es aumentar el crecimiento estatural, ya que la deficiencia de crecimiento es constante en las OI severas y frecuente en las formas leves y moderadas de esta enfermedad. Los pacientes con OI tienen de manera constante alteración del crecimiento en mayor o menor medida y parece ser de causa multifactorial no del todo aclarada⁴⁵, como se ha expuesto en el capítulo de la talla baja en las OI.

c) Además la GH tiene una acción positiva en el metabolismo del colágeno. Se ha descrito que estimula la expresión en cultivos de osteoblastos del factor de crecimiento IGF-I y de la IGFBP-3¹³, regulando a su vez la síntesis de colágeno tipo I. Los osteoblastos tienen receptores para IGF-I y responden tanto a la IGF endógena como exógena, acelerando la proliferación e incrementando la síntesis de DNA y de colágeno.

Como hemos visto en el capítulo correspondiente, la actividad del eje GH-somatomedina ha sido estudiada en niños con OI, y se ha encontrado una hipoactividad de este eje, sin existir un verdadero déficit de GH, en aproximadamente la mitad de los pacientes estudiados⁵⁹. En otros estudios han encontrado⁶⁰ los niveles séricos de IGF-I en el rango bajo de la normalidad.

Hay pocos estudios en la literatura en los que se haya realizado **tratamiento con GH en las osteogénesis imperfectas** y muy pocos ensayos controlados. Además los resultados han sido a veces contradictorios. En los niños con OI, debido a la gran variabilidad clínica de esta enfermedad, existe una dificultad relativa en obtener grupos homogéneos. Los criterios para evaluar la eficacia del tratamiento son los siguientes: el índice de fracturas por año, la velocidad de crecimiento, la acción en los marcadores del metabolismo óseo, la histomorfometría ósea y la densidad mineral ósea. Todos estos

índices tienen tendencia a mejorar con la pubertad en las OI, y esto puede confundir posiblemente los resultados positivos de los ensayos terapéuticos.

En todos los estudios realizados de tratamiento con GH en los pacientes con OI se han buscado dos tipos de efectos: uno es una estimulación general y extensiva del metabolismo óseo, y el otro es una estimulación de la síntesis de colágeno en los casos de deficiencia cuantitativa del mismo.

Los autores que a continuación vamos a referir han ensayado el uso de la GH en los pacientes con OI. Estos autores han demostrado una acción positiva de la GH sobre el turnover óseo, mejorando el contenido mineral óseo y mejorando la clínica, sobre todo en las formas leves-moderadas de OI^{59,61,126}

En 1993, **Marini y colaboradores**⁵⁹ estudian el eje del crecimiento y la respuesta al tratamiento con GH o clonidina en niños con OI que presentan talla baja. Estudian 28 pacientes con OI tipos I, III y IV. Encuentran que todos los pacientes tienen una respuesta normal a los test de provocación de GH, pero hay un grupo de ellos con baja respuesta a la GRF. Estos autores tratan 10 niños con GH durante 6 meses y llegan a la conclusión que hay un grupo de niños con OI que tienen el eje de GH “hipoactivo” y que podrían beneficiarse del tratamiento con GH.

Unos años después este mismo grupo de autores^{45,61 127} presentan el resultado de los primeros 20 niños con OI tipo III y IV, tratados con GH. Utilizan una dosis inicial de 0,2 mg/kg/semana, en 6 dosis, con el doble de dosis después de 6 meses. Durante el tratamiento no encuentran cambios en el porcentaje de fracturas, tampoco encuentran cambios significativos en la densidad ósea y sí un incremento significativo de los niveles de IGF-I y IGFBP3 en todos los pacientes tratados. Los pacientes con OI tipo III mostraron una no respuesta en términos de crecimiento y una “no ganancia” en los parámetros de formación o resorción ósea. Sin embargo sí encontraron una respuesta del crecimiento lineal en 2/3 partes de los pacientes con OI tipo IV, con un incremento significativo en la

densidad mineral ósea y en los niveles de osteocalcina y P1CP (propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I) que son marcadores bioquímicos de formación ósea. También encuentran cambios positivos en la formación ósea mediante estudios de histomorfometría, no encontrando ningún parámetro predictivo de buena respuesta.

Los autores llegan a la conclusión de que un grupo sustancial de niños con OI tipo IV se podría beneficiar del tratamiento con GH en términos de crecimiento lineal, síntesis de matriz ósea y parámetros histomorfométricos óseos.

En 1996 **Sillence y colaboradores** (Sixth International Conference on Osteogenesis Imperfecta. 1996 Septiembre, 19-21; Utrech, The Netherlands) presentan un estudio en el que tratan 15 pacientes prepuberales (con edades entre 7,6 a 13,9 años) con OI tipo I o IV, con GH a 0,2 mg/kg/semana, en 6 dosis, durante 2 años. Mostraron una disminución del porcentaje de fracturas anuales durante los dos años del ensayo, especialmente en los pacientes que estaban todavía prepuberales al final del estudio, excepto en un paciente con OI tipo IV A, que experimentó un incremento de las fracturas. Todos los participantes experimentaron un incremento de su talla (en sDS), con mayor incremento en los pacientes con OI tipo I (+ 0.63 en tipo I vs + 0.55 en tipo IV). Aunque observaron una disminución en la densidad mineral ósea en los primeros 6 meses, fue posteriormente corregida en los siguientes seis meses de tratamiento. La explicación a este hecho podría ser un por un efecto esquelético inmediato de la GH, permitiendo un incremento de la síntesis de matriz ósea de un hueso que no es hueso maduro. Al final del tratamiento, la densidad mineral ósea (corporal total y lumbar) aumentó en valores absolutos, pero no suficientemente para mejorar el Z-Score. Como efecto secundario todos los pacientes refirieron aumento de la fuerza y de la movilidad durante el estudio. Para estos autores el crecimiento positivo de la talla, el aumento en el volumen del esqueleto, el aumento en la densidad mineral mineral ósea y la subsecuente reducción de la frecuencia de fracturas, parecen conferir un beneficio terapéutico significativo al uso de la GH en formas leves de OI.

En 1996 el grupo de **Antoniazzi y colaboradores**¹²⁶ compara el efecto del tratamiento con GH a una dosis de 0,6 UI/kg/sem, durante un año, en siete pacientes con OI tipo I (caracterizada como sabemos por un defecto cuantitativo en la síntesis de colágeno tipo I, con una menor producción de un colágeno normal), frente a siete pacientes con el mismo tipo de OI que no recibieron tratamiento con GH. En este estudio excluyen los pacientes que tienen defecto estructural en las cadenas de colágeno tipo I.

Durante el tratamiento con GH el riesgo de fracturas no experimentó cambios, pero los marcadores de aposición ósea (osteocalcina y PICP) aumentaron más que los parámetros de resorción, indicando una ganancia de la masa ósea. También la densidad mineral ósea aumentó significativamente. La velocidad de crecimiento fue mayor en el grupo tratado, comparándolo con el periodo pretratamiento y con el grupo control de no tratados. Además el efecto anabólico proteico de la GH originó un incremento tanto en la masa muscular como en la fuerza, lo que en combinación con la mejoría de la capacidad para el ejercicio relacionada con la GH y de la capacidad cardiaca, permitió aumentar la actividad física, con efectos beneficiosos sobre todo el esqueleto. En estos pacientes observaron una mejora del estado general, de la fuerza muscular y de las habilidades motoras durante el tratamiento. La composición corporal cambió durante el tratamiento observando un aumento de la masa magra respecto a la masa grasa corporal.

Basados en estos hallazgos esperanzadores, este mismo grupo de autores (**Antoniazzi F.** Therapeutic approach with growth hormona.7th International Conference on Osteogenesis Imperfecta. 1999, Montreal, Canadá), estudia un segundo grupo de 22 pacientes con OI tipo I (n = 14), y OI tipo III (n = 7) o tipo IV (n = 1), en tratamiento con GH. Antes del tratamiento, se evalúa el eje GH-IGF-I y la secreción de GH usando dos tests funcionales: arginina y clonidina. Obtuvieron insuficiente respuesta de GH y bajos niveles de IGF-I en seis pacientes con OI tipo I, dos con tipo III y en el paciente con OI

tipo IV. Estos pacientes con respuesta deficitaria a la GH fueron tratados con mayor dosis de GH (0,4 mg/kg/semana).

En los pacientes con OI tipo I se observaron los mismos resultados positivos que en el estudio anteriormente referido después de dos años de tratamiento: incremento significativo en la velocidad de crecimiento, aumento de la densidad ósea y masa corporal, sin existir un incremento del número de fracturas. En los dos pacientes con OI tipo III no se observaron efectos positivos en la velocidad de crecimiento, en los marcadores óseos, ni en la densidad mineral ósea, en el mismo periodo de tiempo.

Los resultados de este estudio indican que la GH es un tratamiento útil en pacientes con formas moderadas-leves de OI: la mayoría de las OI tipo I y un buen número de OI tipo IV, donde se ha demostrado que la GH incrementa significativamente la velocidad de crecimiento, el remodelado óseo con mayor incremento de los marcadores de formación que los de resorción ósea, produciendo una ganancia significativa de densidad mineral ósea lumbar, sin aumentar el riesgo de fracturas a corto plazo. Los pacientes con escoliosis preexistente o deformidades óseas importantes deberían ser tratados con cautela por el riesgo potencial que existe de que empeoren estos problemas.

Vieira, Marini y colaboradores¹²⁸ en 1999 realizan un estudio en el que tratan con GH a 17 pacientes con OI: 9 de tipo III y 8 de tipo IV, durante un periodo de 1-1,5 años. Estos autores encuentran que el tratamiento con GH en pacientes con OI tipo III y IV permite una mayor biodisponibilidad del calcio sérico para la mineralización ósea. En este estudio encuentran que los niños con OI tipo IV responden más favorablemente al tratamiento con GH que las niñas con OI tipo IV y que los pacientes con OI tipo III.

Este mismo grupo de autores en el año 2000¹²⁹, estudian la cinética del calcio antes y después del tratamiento con GH en 9 niños con OI tipo III y 8 con OI tipo IV, encontrando diferencias entre ambos grupos de pacientes. Existen cambios significativos en la unión del ión calcio al hueso entre ambos grupos, que podría influir en el crecimiento

de los pacientes con OI tipo III. Después de un año de tratamiento con GH se observa que sí se aumenta el turnover óseo, pero la retención de calcio no cambia con respecto al pretratamiento¹²⁸.

Kanaka y colaboradores¹³⁰ estudian distintas displasias óseas en tratamiento con GH, entre ellas la OI. Creen que la GH puede mejorar la densidad ósea, pero no parece afectar a la talla final de manera positiva.

En el año 2003 **Marini, Hopkins, Glorieux** y otros autores⁶², describen una serie de 26 niños con OI tipos III y IV, de edades entre 4,5 y 12 años, tratados con GH a una dosis de 0,1-0,2 UI/kg/día, seis días a la semana, durante al menos un año. Aproximadamente la mitad de los niños con OI tratados presentan un 50% o más de incremento de la velocidad de crecimiento lineal. La mayoría de los pacientes “respondedores” al tratamiento con GH (con aumento del crecimiento lineal, aumento del Z-Score vertebral por DEXA, disminución de las fracturas de huesos largos y aumento de la formación ósea en la biopsia de cresta ilíaca) son pacientes con OI moderada tipo IV. Los pacientes “respondedores” se diferencian de los “no respondedores” por valores más altos de propéptido carboxiterminal (PICP). Estos datos sugieren que los niños con OI que son “respondedores” al tratamiento con GH tienen una mayor capacidad intrínseca para la producción de colágeno tipo I. El estudio concluye que la concentración plasmática basal de PICP puede ser un excelente predictor de la respuesta positiva a la GH.

Robinson y colaboradores¹³¹ en el año 2004, describen un paciente con OI tratado durante 3 años con bifosfonatos, en el que a pesar de mejorar la densidad mineral ósea, no mejoró la velocidad de crecimiento. A este mismo paciente posteriormente le tratan durante un año con GH, observando un incremento del 36% del crecimiento lineal, sin incremento del número de fracturas.

En la mayoría de los estudios realizados de tratamiento con GH en pacientes con OI, durante el tratamiento los pacientes experimentan una mejoría del estado general, de la fuerza muscular y habilidad motora, aumentando así su actividad física. Este aumento de actividad respecto a la situación anterior al tratamiento, donde apenas se movían, conlleva un riesgo aumentado de fracturas.

En este sentido existen estudios que sugieren un incremento de fracturas durante el tratamiento con GH.

Fujita y colaboradores¹³² en 1990 encuentran un aumento de la incidencia de fracturas dos años después del tratamiento con GH en pacientes con OI.

Kodama y colaboradores¹³³ encuentran una relación temporal entre el tratamiento con GH en una paciente con OI tipo I y la incidencia de fracturas.

Noda y colaboradores¹³⁴ describen un paciente con OI tipo IA tratado con GH durante un periodo de 9 años. Muestran un incremento de la velocidad de crecimiento durante el tratamiento, pero también un incremento de fracturas durante la pubertad. Para estos autores probablemente este hecho esté en relación a que la GH acelera el crecimiento longitudinal, pero la formación ósea no está tan acelerada como el crecimiento debido al defecto en la formación de la matriz.

Para evitar las fracturas durante el tratamiento con GH es muy importante un adecuado manejo de la terapia de rehabilitación, junto con una ingesta adecuada de calcio y fósforo durante el mismo.

Nuestro grupo de trabajo (**Oliver y colaboradores, 1994**)⁷⁷, publicó una serie de 10 niños con OI severas, de tipo III y IV, de los cuales siete eran niñas y tres niños. Las edades estaban comprendidas entre 2 años y 11 años y fueron tratados con GH biosintética. El trabajo se presenta con un tiempo medio de tratamiento con GH de 2 años (de 10 meses a 4 años 7 meses) a una dosis de 0,5 UI/kg/semana. En cada paciente se valora antes y después del tratamiento los siguientes parámetros: historia clínica (fracturas, dolores óseos

y deformidades); exploración física (talla, peso, velocidad de crecimiento, estadio de tanner); estudio radiológico (densidad mineral ósea, espesor cortical y diámetro diafisario); metabolismo fosfo-cálcico (Ca, P, vitamina D3, PTHi, calciuria y fosfaturia, además se incluyó osteocalcina, PICP, fosfatasa alcalina ósea); y por último el eje hormonal de crecimiento: GH tras estímulo, secreción integrada nocturna de GH, IGF-I e IGFBP-3.

La evolución clínica de estos 10 pacientes con OI tratados con GH fue muy satisfactoria, con mejoría significativa en todos los casos de la calidad de vida. Se disminuyó el número de fracturas, también disminuyeron los dolores óseos, mejoró el estado general, se estabilizaron las deformidades óseas y se obtuvo un mayor grado de autonomía.

En relación a los datos auxológicos, la velocidad de crecimiento lineal permaneció estabilizada en 5 casos, en dos casos empeoró y en 3 casos mejoró algo, sin aumentar el percentil de talla.

Con respecto a la densidad mineral ósea (BMD) realizada por DEXA sobre columna lumbar (L2-L4), los valores antes del tratamiento eran inferiores a - 4 DE y no se consiguió mejorar con el tratamiento, incluso empeoró en varios casos.

En relación al estudio del grosor cortical y diámetro diafisario (realizado por Hospital Militar de Zaragoza)¹²³ en todos los casos en los que se pudo realizar, se ha observado una mejoría significativa después del tratamiento con GH biosintética.

En el metabolismo fosfo-cálcico, los parámetros de aposición ósea (osteocalcina, PICP, F.alcalina ósea) se elevaron después del tratamiento, lo que representa una mejora en el metabolismo óseo. Los factores de resorción ósea (piridolina, ICTP e hidroxiprolina urinarias) disminuyeron. Esto demuestra una acción positiva sobre el hueso.

En conclusión podemos resumir que, en vistas a los distintos estudios presentados, parece que el tratamiento con GH estaría especialmente indicado en niños con OI con un defecto cuantitativo en la síntesis de colágeno tipo I (colágeno que sea estructuralmente

normal), que generalmente corresponde a las formas leves de OI o tipo I y algunas OI tipo IV. No estaría indicado, sin embargo, en OI con alteración estructural del colágeno I, es decir, las formas más severas (sobre todo la tipo III), porque la estimulación osteoblástica en estos casos produciría una mayor cantidad de un colágeno anómalo, con incorporación de la molécula alterada en la matriz, lo que no facilitaría la mineralización esquelética normal, como ya dijo Antoniazzi en 1996¹²⁶.

Se puede concluir que la GH se ha mostrado beneficiosa en las formas menos severas de OI, tipo I y algunas de tipo IV, ya que aumenta el contenido mineral óseo, estimula el remodelado óseo y mejora la velocidad de crecimiento, sin incrementar el riesgo de fracturas. Por eso es muy importante la selección de los pacientes para el tratamiento con GH en base a estudios moleculares y bioquímicos.

Cuando se considere el tratamiento con GH en algunas formas de OI, es necesario obtener el consentimiento informado de los padres y a veces de los pacientes, y explicar que la OI no es una indicación clara de tratamiento con GH, que la experiencia es limitada y que se desconocen los efectos a largo plazo.

2. Bifosfonatos

Introducción

Como hemos comentado, en general el tratamiento para la osteoporosis no es satisfactorio. El uso de los bifosfonatos (BF) en los últimos años ha supuesto una oportunidad de tratamiento de enfermedades óseas en la infancia, que antes no tenían un tratamiento eficaz.

Autores como Glorieux, Plotkin y colaboradores^{42,135,136,137}, han demostrado la utilidad del Pamidronato intravenoso en niños con OI severas. Han observado efectos espectaculares

en cuanto a la evolución clínica (con disminución del dolor y número de fracturas, aumento de la movilidad y autonomía y mejoría de la calidad de vida), aumento de la densidad mineral ósea y disminución de la resorción ósea. También se ha observado una mejor respuesta al tratamiento, cuanto más precozmente se utiliza dicho fármaco, sobre todo en niños menores de 2 años.

Los bifosfonatos han supuesto la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la OI, aunque nos quedan muchas dudas por resolver.

Estructura y mecanismos de acción

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico, que es un inhibidor natural de la formación y agregación de los cristales de fosfato cálcico. Tienen en su composición química dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono (P-C-P), como podemos observar en la figura 12.

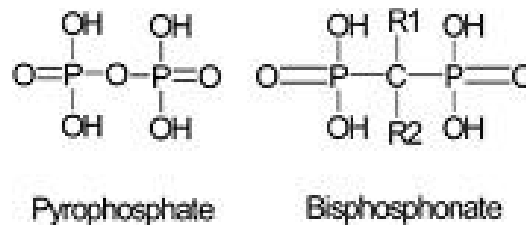


Figura 12: Composición química de los bifosfonatos conteniendo en su estructura dos átomos de fósforo unidos por un átomo de carbono y de sus análogos los pirofosfatos, de donde provienen.

Esta estructura les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidéz a la superficie de los cristales de hidroxiapatita, con una rápida y eficiente unión de los bifosfonatos a la superficie mineral ósea^{138,139,140}.

Su acción primordial consiste en inhibir la resorción ósea, mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos a través de un mecanismo complejo. Se acumulan en el hueso y se adsorben a la superficie de los cristales de hidroxiapatita de fosfato cálcico de la matriz ósea, reduciendo la solubilidad de dicha matriz y haciéndola más resistente a la acción de los osteoclastos^{138,139,140}.

Se clasifican en función de las cadenas laterales unidas al átomo de carbono, que les confiere la variación de la actividad biológica y la distinta potencia antirresortiva¹³⁸. En la tabla siguiente (tabla II) se expone la clasificación de los bifosfonatos.

<i>NOMBRE</i>	<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>ORAL</i>	<i>PARENTERAL</i>	<i>POTENCIA RELATIVA</i>	<i>USA</i>
Etidronato	OH	CH3	+	+	1	+
Clodronato	C	Cl	+	+	10	-
Tiludronato	H	CH2-S-fenil-Cl	+	-	10	+
Pamidronato	OH	CH2CH2NH2	+	+	100	+
Neridronato	OH	(CH2)5NH2	-	-	100	-
Olpadronato	OH	CH2CH2N(CH3)2	+	-	100-1000	-
Alendronato	OH	(CH2)3NH2	+	-	100-1000	+
Ibandronato	OH	CH2CH2n(CH3)	-	+	1000-10000	-
Risedronato	OH	CH2-3-piridina	+	-	1000-10000	+
Zolendronato	OH	CH2-(imidazol)	-	+	>10000	+

Tabla II: Clasificación de los bifosfonatos en función de las cadenas lateras y de su potencia antirresortiva relativa. También se expone si su administración es oral, parenteral o ambas.

En condiciones normales el remodelado óseo del esqueleto incluye un proceso de resorción ósea (realizado por los osteoclastos), seguido de un proceso de formación ósea (realizado por los osteoblastos), en lo que se denomina “unidad multicelular básica”. Los bifosfonatos a través de su acción sobre los osteoclastos, producen una disminución de la resorción ósea, predominando el proceso de formación ósea, consiguiendo un balance positivo de calcio y una mayor ganancia de masa ósea.

Este **mecanismo de acción** tiene lugar a tres niveles¹³⁸:

- a) a nivel molecular: los bifosfonatos se incorporan a la célula como análogos no hidrosolubles del ATP, e inhiben los enzimas intracelulares ATP-dependientes. El mecanismo de acción es distinto de unos bifosfonatos a otros. Los bifosfonatos nitrogenados, que son los más potentes (Alendronato, Risedronato), inhiben la vía del mevalonato, necesaria por la síntesis celular de los osteoclastos (como se puede ver en la figura 13).

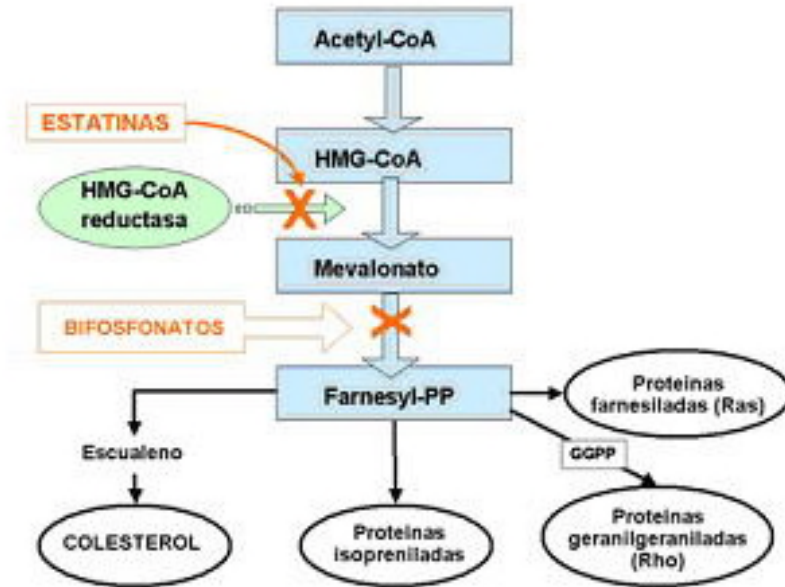


Figura 13: Mecanismo de acción de los bifosfonatos a nivel molecular

b) a nivel celular y como consecuencia de lo anterior, producen:

- disminución de la actividad osteoclástica,
- inhibición del reclutamiento de los osteoclastos,
- inhibición de los precursores de los osteoclastos,
- daño al propio osteoclasto,
- acortamiento de la vida media del osteoclasto, con una apoptosis precoz,
- inhibición de la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea por alteración del borde y pérdida de la zona ácida sodio-independiente. Los bifosfonatos permanecen en alta concentración en la matriz ósea mineral y pasan desde la matriz al espacio subcelular existente entre los osteoclastos, que presenta un ph ácido (entre 3-4)¹⁴¹. Interfieren con el metabolismo del osteoclasto inhibiendo por un lado la bomba de protones, con lo que no se acidifica el medio, y por otro inhibiendo la liberación de enzimas lisosomales.

c) indirectamente: actúan sobre otras células que regulan la función del osteoclasto, fundamentalmente sobre el osteoblasto, que aumenta su síntesis y su diferenciación y la producción del factor inhibidor de los osteoclastos.

Farmacocinética de los Bifosfonatos

Los bifosfonatos son compuestos no biodegradables, de manera que son absorbidos, almacenados y excretados del organismo de manera inalterada. Se fijan a la matriz ósea, donde permanecen durante un tiempo prolongado.

La biodisponibilidad de las presentaciones orales es muy pobre, con menos del 5 % de absorción, ya que por su carga y su volumen no penetran en la membrana celular. Además su absorción oral se disminuye con la comida, la ingesta de leche, zumo de naranja, café y calcio. La vida media del bifosfonato en suero es corta, de unas pocas horas, pero la vida media en el hueso puede ser de varios años, dependiendo del porcentaje de remodelado óseo.

De la fracción absorbida sólo se fija en el hueso entre un 20-80% y el resto se elimina intacto por la orina, ya que el P-C-P (la estructura con dos átomos de fósforo unidos a un átomo de carbono) es resistente a la hidrólisis enzimática. Los bifosfonatos se unen sobre todo a los huesos con más alto porcentaje de remodelado óseo y sobre todo más en el hueso trabecular que en el cortical.

Uso de bifosfonatos en estudios pediátricos

Los estudios publicados en cuanto al uso de bifosfonatos en la edad pediátrica incluyen cuatro grupos de enfermedades asociadas a: osteoporosis generalizada o localizada, enfermedades metabólicas óseas, calcificaciones heterotópicas en tejidos blandos, e hipercalcemia resistente¹³⁸. En este sentido se incluyen las siguientes enfermedades: osteoporosis idiopática juvenil, osteoporosis inducida por corticoides, osteoporosis

asociada a parálisis cerebral, asociada a beta-talasemia, a fibrosis quística, a alteraciones hematológicas, síndrome de McCune-Albright, hiperfosfatasa familiar idiopática, enfermedad de Gaucher, calcificaciones heterotópicas, hipercalcemia de procesos malignos, otras condiciones asociadas a hipercalcemia, y, sobre todo, la osteogénesis imperfecta^{139,140,142}.

La mayor experiencia en el uso de bifosfonatos en la edad pediátrica se tiene con el Pamidronato intravenoso a largo plazo, sobre todo en pacientes con osteogénesis imperfecta que luego pasaremos a comentar.

En cambio en la infancia existe una experiencia muy limitada en el uso de bifosfonatos orales diarios (sobre todo Alendronato), fundamentalmente porque es mal tolerado y de difícil cumplimiento terapéutico en pacientes pediátricos. En los últimos años se están realizando diversos estudios en niños en los que se valora el tratamiento con otros bifosfonatos orales (por ejemplo con Alendronato oral semanal) e intravenosos (por ejemplo con Zolendronato intravenoso, que se puede administrar rápidamente en 15 minutos) sí utilizados previamente en adultos, pero que hasta el momento no se habían utilizado en niños.

Hacen falta sin embargo más estudios a largo plazo, para dilucidar una serie de cuestiones que siguen existiendo en este tipo de tratamiento como son: duración del tratamiento, edad de inicio del mismo, dosis óptima, régimen terapéutico más adecuado, bifosfonatos más adecuados en la edad pediátrica y efectos a largo plazo.

Tratamiento con Bifosfonatos en la Osteogénesis Imperfecta

El tratamiento médico de la OI ha sido insatisfactorio hasta el momento actual⁴¹. Hace dos décadas, Albright¹⁴³ evaluó 96 artículos de 20 diferentes tratamientos sistémicos realizados en los pacientes con OI, incluídas hormonas (calcitonina, cortisona, estrógenos, andrógenos y tiroxina), vitaminas (A,C y D), minerales (aluminio, calcio, flúor, magnesio,

fosfato y estroncio) y otros tratamientos más exóticos (tales como arsénico, radiación, ácido hidrociorhídrico diluido, etc). En ninguno de estos estudios se pudo demostrar la efectividad clínica de dichos tratamientos.

El panorama empezó a cambiar cuando en 1987 Devogelaer y colaboradores¹⁴⁴ publicaron un caso, donde mostraban una mejoría clínica y radiológica pronunciada en un paciente de 12 años con OI después de 1 año de tratamiento con Pamidronato oral.

En la actualidad los niños con osteogénesis imperfecta son el grupo pediátrico más estudiado de los que han recibido tratamiento con bifosfonatos. Aunque no existe un tratamiento médico eficaz o curativo de la OI, porque no se puede actuar directamente sobre el defecto genético del colágeno tipo I, el tratamiento sigue siendo sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinar. En este sentido los Bifosfonatos, fundamentalmente el Pamidronato intravenoso, han supuesto la principal novedad terapéutica del tratamiento sintomático de las OI.

Diversos autores, entre los que destacan Glorieux, Plotkin y colaboradores, entre otros, han demostrado la utilidad terapéutica del pamidronato en niños con OI severas, con gran mejoría clínica, aumento de la densidad mineral ósea, y disminución de los parámetros de resorción ósea.

En la Tabla III se muestra algunos de los estudios de tratamiento con bifosfonatos en OI hallados en la literatura. Ninguno de los estudios tenían controles-placebo, pero algunos incluían controles históricos^{137,145,146,147}. La mayoría de estos pacientes fueron tratados con pamidronato intravenoso de manera cíclica. Hasta el momento actual se conoce poco acerca de los efectos del tratamiento con bifosfonatos orales, aunque este régimen terapéutico está bajo investigación en ensayos clínicos controlados.

<i>REFERENCIA</i>	<i>CASOS (n)</i>	<i>FÁRMACO</i>	<i>DOSIS</i>	<i>DURACIÓN</i>
Glorieux, 1998 ¹³⁵	30	Pamidronato	0,5-1 mg/kg/día Iv, x 3 días, c.4-6 m	1,3-5 años
Zacharin, 2002 ¹⁴¹	18	Pamidronato	1 mg/kg/día Iv, 3 días, c.4m	2 años
Plotkin, 2000 ¹³⁷	9	Pamidronato	0,5 mg/kg/día Iv x 3 días, c.6-8 sem	1 año
Giraud, 2002 ¹⁴⁸	7	Pamidronato	0,83-3,77 mg/kg/ciclo Iv c.3-12 meses	1-7 años
Lee, 2001 ¹⁴⁹	6	Pamidronato	1,5 mg/kg Iv c.2 m	1-2 años
Falk, 2003 ¹⁵⁰	6	Pamidronato	1 mg/kg díaIv x 3 días c.2-5 meses	2 años
Fujiwara, 1998 ¹⁵¹	5	Pamidronato	0,6-1,2 mg/kg Iv c.1 mes	6-17 meses
Landsmeer-Beker, 1997 ¹⁵²	3	Olpadronato	5-10 mg/día vo	5-7 años
González, 2001 ¹⁵³	3	Pamidronato	30-60 mg Iv c.6 meses	4 años
Astrom, 1998 ¹⁵⁴	3	Pamidronato	10-30 mg/m ² Iv c.1 mes	2-5 años
Bembi, 1997 ¹⁵⁵	3	Pamidronato	15-30 mg Iv c.10-20 días	22-29 meses
Astrom, 2002 ¹⁵⁶	28	Pamidronato	10-40 mg/m ² Iv c.1 mes	2-9 años
Brumsen, 1997 ¹⁵⁷	4	Olpadronato Pamidronato	Oral	5,1-8.1 años
Banerjee, 2002 ¹⁵⁸	10	Pamidronato	Iv	0.9-3 años
Rauch, 2002 ⁹²	45	Pamidronato	Iv	1-4 años
Rauch, 2003 ¹⁴⁷	165	Pamidronato	Iv 3 días, c 2-4 meses	0,3-4 años
Rauch, 2003 ¹⁴⁵	56	Pamidronato	Iv	4 años
Shapiro, 2003 ¹⁵⁹	8	Pamidronato	30 mg Iv c. 3 meses	1,8-2,5 años
Adami, 2003 ¹⁶⁰	46	Neridronato	100 mg Iv en 30 min.c. 3 meses	1-2 años
Zeitlin, 2003 ¹⁴⁶	116	Pamidronato	Iv	1-4 años

Montpetit, 2003 ¹⁶¹	42	Pamidronato	Iv	2 años
Maasalu, 2003 ¹⁶²	15	Alendronato	oral	1-5 años
Forin, 2005 ¹⁶³	29	Pamidronato	Iv	16 meses
Sakkers, 2004 ¹⁶⁴	34	Olpadronato	oral	2 años

Tabla III : Estudios de tratamiento con bifosfonatos en la edad pediátrica, incluyendo sólo aquellos con una *n* (número de pacientes) mayor o igual a tres casos.

Aunque previamente ya existen varias publicaciones del uso de bifosfonatos en la OI, la primera publicación en un gran número de niños con esta enfermedad tratados con bifosfonatos fue realizado **en 1998 por Glorieux y colaboradores**¹³⁵. Presentan un grupo de 30 niños, de edades entre 3 y 16 años, con OI severas (tipo III, IV y V). Estos pacientes fueron tratados con Pamidronato intravenoso a dosis de 1 mg/kg/día, durante 3 días consecutivos, en ciclos cada 4-6 meses, con una media de duración del tratamiento de 765 días. En este estudio obtuvieron un incremento marcado de la densidad mineral ósea (BMD), de un 41.9 +/- 29 % anual, con una reducción de la incidencia de fracturas de 1.7 % al año. Pero sobre todo, la respuesta más precoz al tratamiento fue la marcada reducción del dolor óseo crónico, entre una a seis semanas después de iniciado el tratamiento, junto con la mejoría de la movilidad y del grado de autonomía.

Un estudio realizado en niños menores de 3 años con OI severas por **Plotkin y colaboradores**¹³⁷ en el año 2000, muestra una gran mejoría con el tratamiento con Pamidronato intravenoso en este grupo de edad, que hasta el momento no se habían tratado. Observan un importante incremento en la BMD del 86-227 % en comparación con

los controles históricos y una reducción en la incidencia de fracturas, sin efectos secundarios significativos. Administran bajas dosis de Pamidronato intravenoso (0,5 mg/kg/día), pero más frecuentemente, cada 6-8 semanas, debido al más rápido recambio óseo y del crecimiento del esqueleto que existe en estos primeros años de la infancia. Concluyen que en este grupo de niños menores de tres años la respuesta al tratamiento es más rápida y más pronunciada que la que se observa en niños más mayores.

Un estudio parecido al primero mencionado fue publicado en 2002 por **Astrom** y colaboradores¹⁵⁶. Realizaron un estudio prospectivo observacional, donde trataron con pamidronato intravenoso a 28 niños y adolescentes (de edades entre 0.6 a 18 años), con OI severas o bien con formas leves de la enfermedad pero en las que existía compresión vertebral. Se realizó tratamiento con Pamidronato intravenoso mensualmente, con infusiones a dosis de 10-40 mg/m², durante 5-8 horas, con una duración del tratamiento de 2 a 9 años (media de 2,8 años). Estos autores observaron durante el tratamiento un incremento gradual de la densidad mineral ósea, medida por DEXA en columna lumbar, y una disminución de los marcadores del turnover óseo. Los pacientes experimentaron efectos beneficiosos, sobre todo los más pequeños, con mejoría del estado general y de la movilidad, así como mejoría de la fuerza muscular y disminución del dolor óseo, sin efectos secundarios significantes.

Para estos autores el incremento de la densidad mineral ósea, se debe a una combinación del aumento del tamaño del hueso y de la densidad ósea volumétrica que se correlaciona con un remodelado de las vértebras colapsadas vistas mediante RX de los pacientes tratados. El efecto del tratamiento en el turnover óseo en este grupo ha mostrado que la ratio NTx/creatinina urinarias, que son marcadores de la resorción ósea, disminuyen de un 132 % al inicio a un 49 % tras 4 años de tratamiento.

En el año 2003 **Rauch**, Plotkin, Zeitlin y Glorieux¹⁴⁵, publican un estudio de 56 pacientes (de 0,2 a 15,9 años de edad), 25 de los cuales son niñas, con OI severas. Dichos pacientes son tratados con Pamidronato intravenoso durante largo tiempo (4 años) y los comparan con 167 pacientes con OI no tratados. Estos autores muestran que después de 4 años de tratamiento la densidad mineral ósea, el volumen óseo y el contenido mineral óseo eran un 154 %, un 44 % y un 65 % mayor respectivamente en los pacientes tratados que en los no tratados, dentro del mismo grupo de edad y tipo de OI. Lo cual demuestra el efecto beneficioso del Pamidronato en las formas severas de OI.

Zeitlin y colaboradores¹⁴⁶ (en el año 2003) analizan el crecimiento longitudinal durante el tratamiento con pamidronato intravenoso en 116 niños y adolescentes (de edades al inicio entre 0.4 y 15.6 años) con OI tipos I, III y IV. Los resultados de un año de tratamiento fueron evaluados en los 116 niños (29 con OI tipo I, 42 con OI tipo III y 45 con OI tipo IV), pero los resultados después de cuatro años de tratamiento sólo fueron evaluados en 41 niños. La talla al inicio del estudio estaba baja para la edad en todos los tipos de OI. Después de un año de tratamiento con Pamidronato la talla en Z-score aumentó significativamente en las OI tipo III, pero no hubo cambios en las OI tipo I y IV. Después de cuatro años de tratamiento la media de talla en Z-score aumentó significativamente en las OI tipo IV, pero no se encontró diferencias significativas en las tipo I y III. Cuando la talla se expresa como un porcentaje de los resultados esperados para los pacientes no tratados con el mismo tipo de OI, el tratamiento con Pamidronato durante largo tiempo estaba asociado a una ganancia de talla en los tres tipos de OI.

Montpetit y colaboradores¹⁶¹ examinan los cambios en la fuerza muscular en niños y adolescentes con OI severas durante el tratamiento con Pamidronato. Para ello estudian 42 pacientes de edades entre 7,3 y 15,9 años, con OI severas tratados con Pamidronato

intravenoso cada 4 meses. Antes de iniciar el tratamiento la fuerza muscular estaba baja en comparación con los datos de referencia en relación a la edad, pero era normal para la talla. Después de cuatro meses de tratamiento la fuerza muscular aumentó significativamente, tanto en relación a la edad como a la talla. Después de dos años de tratamiento la fuerza muscular en Z-score no presentó diferencias significativas respecto a los resultados obtenidos a los cuatro meses.

Forin y colaboradores describen los beneficios del Pamidronato en niños con OI en un estudio prospectivo abierto en el año 2005¹⁶³. Incluyen 29 pacientes con una media de edad de 8,7 años, los cuales recibieron tratamiento con pamidronato en infusiones cíclicas de 3 días. Como en estudios previos, el pamidronato incrementa la BMD, disminuye los marcadores de remodelado óseo, el dolor y el porcentaje de fracturas en niños con OI.

El impacto del uso de los bifosfonatos en las OI sobre la **histología ósea** fue publicado en el año 2002 por **Rauch** y colaboradores⁹² en un grupo de 45 pacientes, 23 de los cuales eran niñas, antes y después de 2,4 años de tratamiento, siendo la edad de la primera biopsia de 1,4-17,5 años.

Los pacientes con OI presentan varias anomalías del tejido óseo: las muestras de la biopsia ósea iliaca son pequeñas y tienen una cortical delgada, sugiriendo un defecto en el modelado óseo cortical. El número de trabéculas en el compartimento esponjoso es bajo y la actividad del remodelado óseo en el mismo es elevada. El grosor de las trabéculas aumenta menos con la edad que lo que ocurre en los niños sanos. Los efectos del tratamiento con Pamidronato intravenoso cíclico sobre el hueso son los siguientes: el grosor cortical se incrementa un 88% y el volumen del hueso esponjoso un 46%, debido a

un incremento en el número de las trabéculas más que al grosor de las mismas. No se evidencia defecto en la mineralización en este estudio.

Este mismo grupo de autores **Rauch y Glorieux**⁴¹ en el año 2004, describen las **anomalías histológicas** existentes en los pacientes con OI y los cambios ocurridos tras el tratamiento con bifosfonatos.

Como hemos comentado el hueso de los pacientes con OI tiene un grosor menor que el hueso normal, a costa tanto del compartimento trabecular como del cortical. Las trabéculas están reducidas en número y son anormalmente delgadas. Aunque los osteoblastos individualmente producen menos hueso que en condiciones normales, el total del porcentaje de formación ósea en el compartimento trabecular está aumentado, debido a que el número de osteoblastos también está aumentado. Sin embargo este incremento no permite una ganancia neta en la masa del hueso trabecular, porque la actividad de la resorción ósea también se incrementa.

Estas alteraciones están representadas en la Figura 14, tomadas de Rauch y Glorieux⁴¹.

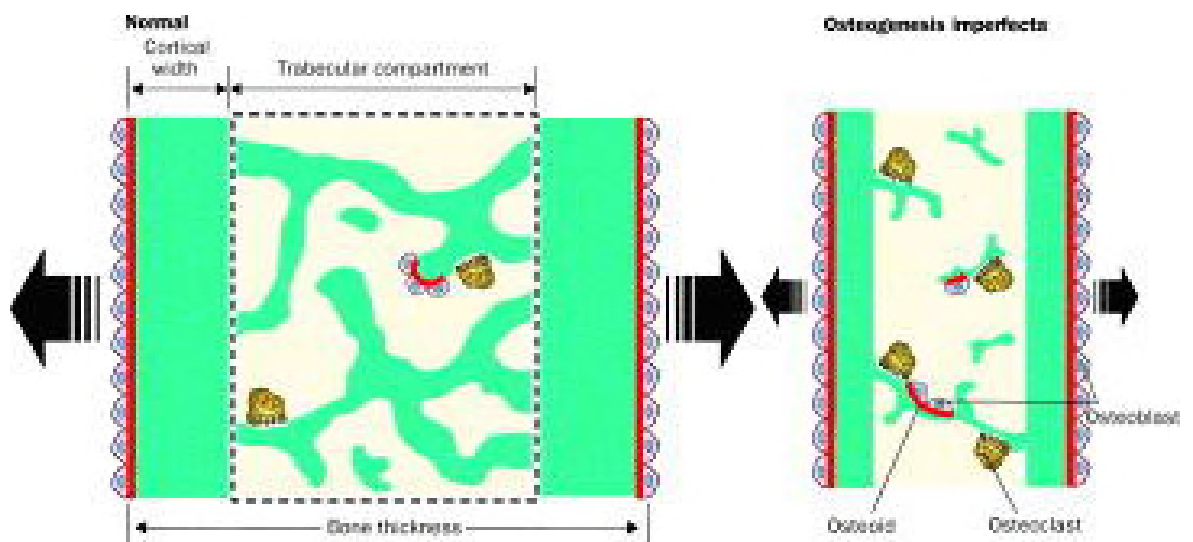


Figura 14. Comparación del hueso de niños con OI respecto a la normalidad.

El efecto que presenta el Pamidronato intravenoso sobre la histología ósea en niños con OI queda expuesto en las figuras siguientes (figuras 15, 16, 17 y 18) tomadas de Rauch y Glorieux⁴¹.

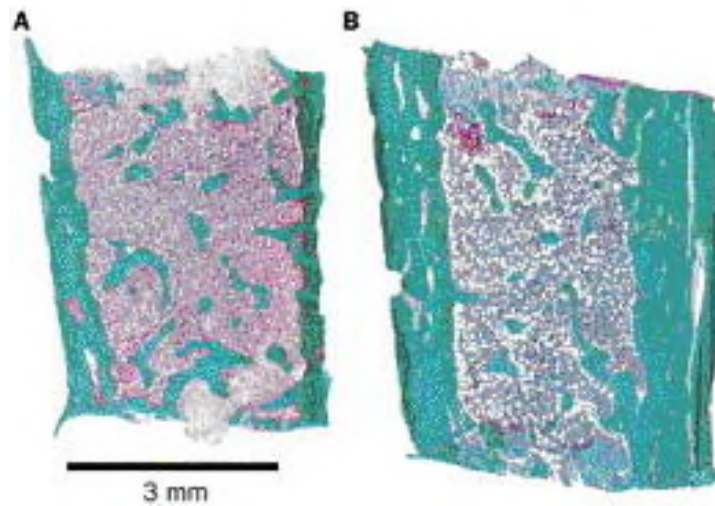


Figura 15. Cambios histológicos durante el tratamiento con Pamidronato. Después de 2 años de tratamiento con Pamidronato en un paciente con una forma moderada-severa de OI, se produce un aumento en el grosor del hueso cortical.

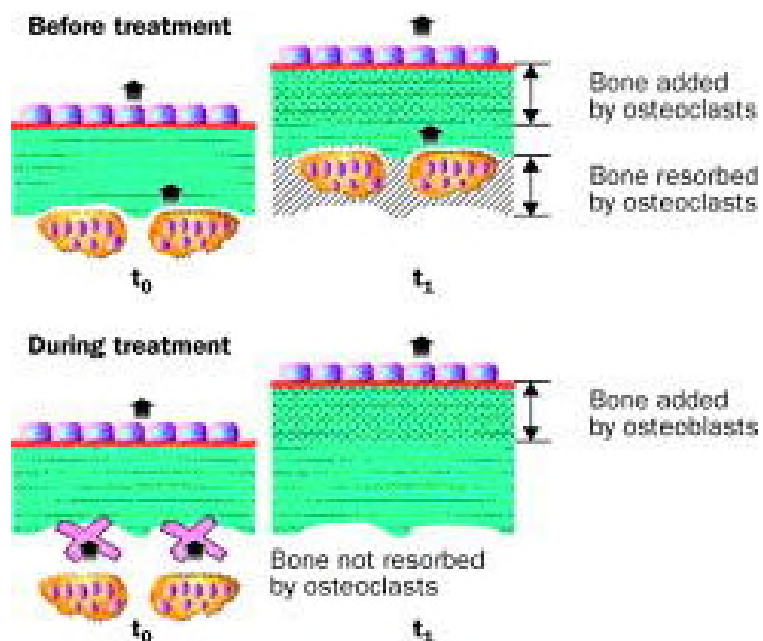


Figura 16. Durante el periodo de crecimiento, el grosor de la cortical está determinado por el modelado óseo. En este mecanismo los osteoblastos y osteoclastos son activos en sitios opuestos de la corteza y no están directamente acoplados. El pamidronato puede actuar selectivamente sobre los osteoclastos, de manera que no tiene lugar la resorción ósea por parte de los mismos, mientras que los osteoblastos continúan formando hueso, y por tanto la continuación de la formación ósea puede incrementar el grosor cortical.

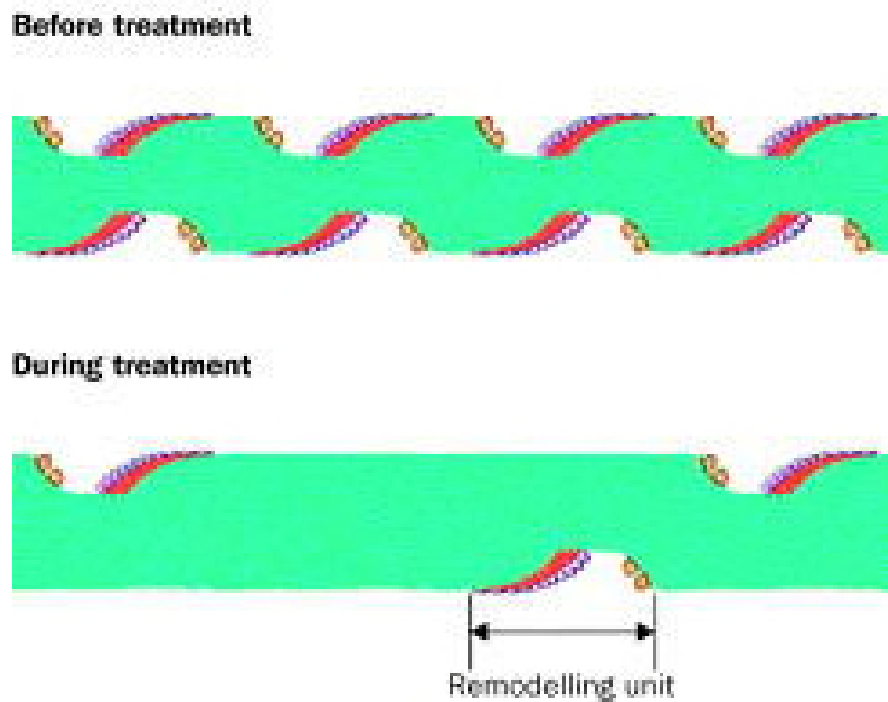


Figura 17. El Pamidronato no tiene efecto en el grosor de las trabéculas. El grosor de las trabéculas está determinado sobre todo por el remodelado óseo. En este proceso los osteoblastos están directamente acoplados a los osteoclastos formando las llamadas unidades de remodelado. La inhibición de la acción de los osteoclastos por el Pamidronato, reduce el número de unidades de remodelado, pero no altera el grosor de las trabéculas.

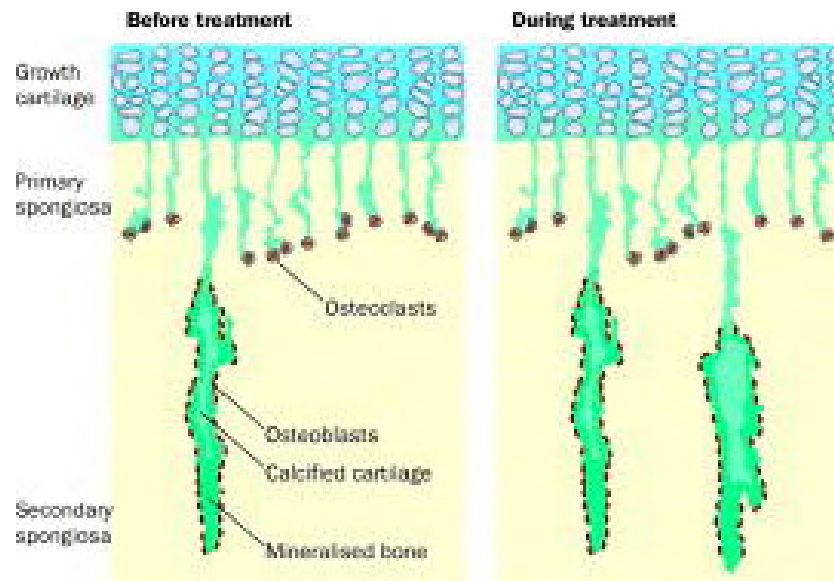


Figura 18. Se puede observar cómo el Pamidronato afecta al número de trabéculas.

Durante el proceso de crecimiento endocondral, la mayoría de las trabéculas primarias se pierden durante la conversión de esponjosa primaria en secundaria. El tratamiento con Pamidronato aumenta el número de trabéculas secundarias, presumiblemente porque “sobreviven” más trabéculas primarias y se convierten en trabéculas secundarias.

Bifosfonatos orales

Los estudios que existen en la literatura en los que se evalúa la eficacia de los bifosfonatos orales en niños son limitados, en contraste con la experiencia en adultos donde se utilizan ampliamente para el tratamiento de la osteoporosis.

Uno de los primeros estudios en los que se utiliza Pamidronato oral u Olpadronato en pediatría es el realizado por **Brumsen y colaboradores** en 1997¹⁵⁷. Estudian 12 niños, de edades entre 10.7 y 17.2 años, cuatro de ellos con OI y el resto con otro tipo de

osteoporosis, incluyendo 6 con osteoporosis idiopática, durante un tiempo de 2 a 8 años. El tratamiento se realizó con Pamidronato oral a 150-300 mg/día, o con Olpadronato a 10-20 mg/día también vía oral, administrado al menos media hora antes de las comidas. El cambio en la BMD a nivel espinal en Z-score fue de -3,8 a -1,9, hacia los 5 años de tratamiento, con reducción en el número de fracturas en aquellos niños con OI. En este estudio no se encuentran efectos secundarios en el crecimiento ni en el remodelado óseo.

En 1997 **Landsmeer-Beker** y colaboradores¹⁵² trataron tres niños con OI severa tipo III y deformidades vertebrales, durante 5-7 años con administración oral continua de Olpadronato. El tratamiento originó una disminución en el número de fracturas, un incremento en la calcificación de los huesos largos y una mejora de la deformidad vertebral, sin encontrar efectos adversos importantes.

Maasalu y colaboradores en el año 2003¹⁶² analizan los cambios en el porcentaje de fracturas, densidad ósea e histología en niños con OI que reciben tratamiento oral con Alendronato y calcitriol. Trataron a 15 pacientes durante un periodo de seis años. Encontraron que el número de fracturas disminuyó de forma significativa, la densidad mineral mejoró en los 15 niños y los estudios histológicos demostraron un aumento en el número de osteoblastos y en el grosor del hueso trabecular, así como una estructura ósea lamelar más regular.

En el año 2004 **Sakkers y colaboradores**¹⁶⁴ examinan el uso del Olpadronato oral en niños con OI, en un estudio randomizado de 2 años de tratamiento. El Olpadronato es un bifosfonato con mayor potencia que el Pamidronato y con una eficacia antirresortiva similar al alendronato y al risedronato, en el que la absorción intestinal es del 1-3 %. Utilizan una dosis diaria de 10 mg/m², vía oral, en un estudio randomizado con controles

placebo, durante un periodo de 2 años. Estudian 34 niños con OI tipo I y IV, asignándoles de manera randomizada olpadronato (10 mg/m², oral, diario) o placebo, durante 2 años. El tratamiento con Olpadronato da como resultado una reducción del riesgo de fracturas de huesos largos en niños con OI. Encuentran un incremento en la BMD espinal en el grupo tratado (mejorando la Z-Score de -4,98 a -3,31) que no aparece en el grupo tratado con placebo (de -4,48 a -4,7). Existen menos fracturas en el grupo con Olpadronato, con una reducción del 31% en el riesgo relativo de fracturas, sin encontrar diferencias en la evolución funcional, fuerza muscular, altura en vértebras lumbares o marcadores urinarios de resorción ósea. La ausencia de efectos beneficiosos en la evolución funcional, contrasta con los hallazgos previos de los estudios no controlados usando pamidronato intravenoso. Ninguno de los niños con tratamiento oral refirió molestias gastrointestinales o tenían evidencia de disfunción renal o hepática. En este estudio este fármaco parece ser seguro en niños, aunque hacen falta más estudios a largo plazo.

DiMeglio y colaboradores en el 2005¹⁶⁵ realizan un ensayo clínico randomizado, prospectivo, abierto, en el que se compara el tratamiento oral frente al intravenoso con bifosfonatos en niños con OI. Los pacientes se clasificaron según la edad, estadio puberal, y tipo de OI, de manera randomizada para recibir Pamidronato intravenoso (3 mg/kg, 3 días, cada 4 meses), frente a **Alendronato** oral (1 mg/kg, desde un mínimo de 10 mg a un máximo de 20 mg diarios). Se estudiaron 12 niños: 6 con tratamiento oral y 6 con intravenoso. En cada grupo tres pacientes tenían OI tipo III/IV y otros 3 OI tipo I. Los 12 niños completaron 8 meses de tratamiento y 9 completaron 12 meses de tratamiento. La densidad mineral ósea incrementó en ambos grupos de manera parecida y todos los niños presentaron disminución de los marcadores del turnover óseo. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la respuesta al tratamiento, pareciendo similar el efecto de ambas vías de administración tras los 8 meses de tratamiento. Los

niños con tratamiento oral no presentaron problemas gastrointestinales. No se encontró disminución significativa en la incidencia de fracturas en ambos grupos. Sin embargo hacen falta estudios en mayor número de pacientes y a más largo plazo, para demostrar el tratamiento beneficioso de los bifosfonatos vía oral.

En otro estudio reciente realizado por **Ward** y colaboradores en el 2005¹⁶⁶ se estudia la farmacocinética y tolerancia de una única dosis de Alendronato (en tabletas de 35 y 70 mg) en niños y adolescentes con OI. Se incluyen 24 niños de 4 a 16 años con OI tipo I. Todos recibieron Alendronato a dosis de 35 mg (si el peso era menor de 40 kg) o de 70 mg (a los de más de 40 kg de peso). La media de la biodisponibilidad oral fue de 0,43 a 0,56 % respectivamente en ambos grupos de pacientes, que es menor que la observada en estudios realizados en adultos. En 18 pacientes se observó un total de 44 experiencias clínicas adversas, aunque ninguna de ellas fue seria, tales como dolor de cabeza, náuseas, fiebre y dolor abdominal, generalmente a las 48 horas tras la administración del fármaco. En general una única dosis de Alendronato fue tolerada por la mayor parte de los pacientes.

Otros bifosfonatos

Adami y colaboradores¹⁶⁰ analizan el efecto del **Neridronato** intravenoso (que es un bifosfonato estructuralmente similar al Alendronato y al Pamidronato) en 46 adultos con OI. La dosis utilizada fue de 100 mg profundidos de manera intravenosa durante 30 minutos cada 3 meses. Con el tratamiento con Neridronato observaron un incremento de la densidad mineral ósea, una disminución en la incidencia de fracturas, y una disminución en los marcadores del turnover óseo. Concluyendo que el tratamiento con bifosfonatos no sólo resulta positivo en niños con OI, sino también en los adultos con esta enfermedad.

Gatti, Antoniazzi y colaboradores (año 2005) realizan un estudio con Neridronato intravenoso¹⁶⁷ en niños. Es un ensayo clínico randomizado, controlado, durante 3 años de

tratamiento, en 64 niños con OI tipo I, III y IV. Las edades estaban comprendidas entre 6 y 11 años de edad para los niños, y 6-9 años para las niñas, sin signos de pubertad y que nunca antes habían sido tratados con bifosfonatos. Fueron randomizados en dos grupos: uno con tratamiento intravenoso con Neridronato (2 mg/kg infundido en 30 minutos, cada 3 meses) y otro grupo control sin tratamiento. El Neridronato es un amino-bifosfonato estructuralmente similar al alendronato y al pamidronato, difiriendo sólo en el número de grupos metilo de la cadena lateral: cinco para neridronato, tres alendronato y dos pamidronato. En este estudio el tratamiento con Neridronato permite un incremento significativo de la BMD respecto al grupo control, y un descenso del riesgo de fracturas clínicas en este grupo de niños prepuberales con OI.

Hay distintos estudios sobre la utilización de **Risedronato** oral en adultos, pero no en niños con OI ¹⁶⁸⁻¹⁷¹

Recientemente han salido publicados diversos trabajos sobre la utilización del **ácido Zolendrónico** en diversas patologías óseas en el adulto¹⁷². El ácido Zolendrónico es el bifosfonato con mayor potencia antirresortiva que existe. Se utiliza por vía intravenosa administrándolo en una única dosis de 4 mg a pasar en una perfusión durante 5 minutos, cada tres o cuatro semanas. Aunque existe algún ensayo puesto en marcha en niños con este bifosfonato, todavía no está publicada su utilización en pediatría.

La mayoría de los pacientes con OI estudiados en todos los trabajos referidos eran mayores de 2 años cuando se inició el tratamiento con Pamidronato. En una enfermedad congénita como es la OI, parece mucho más lógico empezar el tratamiento lo antes posible. Así los estudios realizados en menores de 2 años¹³⁷ han mostrado una mejoría de los resultados obtenidos cuando el tratamiento con Pamidronato intravenoso se establece en los dos primeros años de vida.

Los adultos con OI también se pueden beneficiar del tratamiento con Pamidronato intravenoso o del Neridronato intravenoso, como ya hemos comentado, presentando ambos fármacos un efecto similar^{159,160}.

El objetivo último del tratamiento médico en niños con OI severas es mejorar la clínica, mediante una reducción en el porcentaje de fracturas, una disminución de las deformidades de los huesos largos y de la escoliosis, y una mejoría de la evolución funcional. En los estudios que hemos presentado, sobre todo en dos de ellos que son observacionales y de larga duración^{135,156}, la mejoría de la movilidad fue referida en más de la mitad de los pacientes. En uno de estos estudios¹³⁵ también se observó un 65% de menor incidencia de fracturas de huesos largos durante el tratamiento, respecto al periodo de pre-tratamiento. Sin embargo esta reducción puede ser atribuída sólo parcialmente al Pamidronato. Ya que la incidencia de fracturas en la OI varía con la edad y probablemente dependa del nivel de actividad, del correcto uso de aparatos ortopédicos, y de las intervenciones quirúrgicas. Con respecto a los huesos largos, algunos autores como Rauch y colaboradores⁴¹ sugieren que esta droga también tiene efecto beneficioso en la estabilidad de huesos largos. Los hallazgos de los estudios histomorfométricos muestran que el principal efecto del tratamiento con Pamidronato es el de mejorar el grosor cortical. Pero en el momento actual no se conoce con exactitud el mecanismo por el que esta droga previene las deformidades de huesos largos o retrasa la progresión de la escoliosis. Otro de los efectos de este tratamiento es que pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Pamidronato intravenoso en niños con OI, se puede observar una disminución muy importante en el dolor óseo crónico⁴¹. Esto se asocia con una sensación de bienestar y aumento de la fuerza muscular¹⁶¹.

Efectos secundarios de los bifosfonatos y seguridad a largo plazo

A pesar de los resultados encontrados, la seguridad terapéutica es un aspecto muy importante a tener en cuenta cuando los bifosfonatos se administran a niños y adolescentes. El efecto inmediato de la infusión de Pamidronato intravenoso es un descenso en las concentraciones séricas de calcio, que en los pacientes en los que existen suficientes reservas de calcio y vitamina D, se corrige rápidamente vía regulatoria por la PTH y por la producción de vitamina D. Muchos niños tienen una reacción similar a la gripe después del primer ciclo de Pamidronato, que puede acompañarse de fiebre, rash y vómitos. Estos síntomas típicamente se presentan entre 12-36 horas después de iniciar la infusión, se controlan con antipiréticos, y no suelen recurrir en posteriores tratamientos.

En lo que respecta a seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, el posible efecto negativo del Pamidronato sobre el crecimiento en longitud de los huesos hipotéticamente es elevado. Las drogas antirresortivas, como son los bifosfonatos, inevitablemente disminuyen el remodelado óseo y pueden interferir, por tanto, con el modelado óseo⁴¹. La supresión del crecimiento longitudinal en ratas ha sido usada como un marcador de la actividad biológica de los bifosfonatos. Sin embargo la impresión inicial de los clínicos investigadores fue que el tratamiento con Pamidronato intravenoso, a las dosis expuestas, no tenía un efecto negativo sobre el crecimiento longitudinal en pacientes con OI moderadas-severas. De hecho, el análisis de 41 pacientes después de 4 años de tratamiento con esta droga, permitió observar que estos pacientes no sólo no tienen alteración del crecimiento, sino que con Pamidronato intravenoso presentan un incremento significativo de talla respecto a los controles históricos⁴¹.

En algunos niños se ha visto una inexplicada ganancia de peso durante el tratamiento con Pamidronato. Esto interfiere con la rehabilitación y añade la carga negativa de la obesidad. Otro potencial efecto local del Pamidronato es la uveítis, que se ha recogido en 2 de 215 pacientes tratados por el grupo de Rauch y colaboradores⁴¹.

Como los bifosfonatos persisten en el tejido óseo durante muchos años, en el momento actual no se conoce el efecto que la droga procedente del esqueleto materno tendría sobre el feto.

Varias cuestiones importantes quedan sin resolver acerca del tratamiento con bifosfonatos en las OI moderadas-severas:

- ¿Cuáles son los beneficios de este tratamiento a largo plazo?.
- ¿Cuánto tiempo debe continuarse el tratamiento con Pamidronato para conseguir el máximo beneficio y los mínimos efectos secundarios posibles a largo plazo?.
- ¿Qué ocurre después de interrumpir el tratamiento?.
- ¿Son otros bifosfonatos, bien orales o intravenosos, tan efectivos como el Pamidronato?.
- ¿Qué dosis y qué pauta terapéutica es la más adecuada?.
- ¿A qué edad iniciar el tratamiento?.

Estas y otras muchas cuestiones sólo podrán tener respuesta si se realizan estudios con este tipo de tratamiento de una manera continua, en grandes grupos de pacientes, con protocolos bien definidos y a largo plazo.

Por otra parte es prudente pensar que el tratamiento con bifosfonatos no estaría indicado en niños con formas leves de OI, hasta que la eficacia y seguridad de estos fármacos no esté bien establecida.

3. Tratamiento combinado con Hormona de crecimiento y Bifosfonatos

El tratamiento combinado de GH más bifosfonatos en los pacientes con OI puede ser una opción terapéutica razonable, ya que ambos fármacos actúan favoreciendo la ganancia de contenido mineral óseo por mecanismos distintos y complementarios. La GH

favorecería fundamentalmente la formación ósea a través de su acción sobre los osteoblastos, y el Pamidronato inhibiría la resorción ósea, actuando a nivel de los osteoclastos¹⁷³.

El uso combinado de GH más bifosfonatos ha sido utilizado en la osteoporosis del déficit de GH en la edad adulta^{124, 174}. Este último estudio investiga los efectos de la adición de Pamidronato al tratamiento con GH en adultos con déficit de GH. Se estudiaron seis pacientes adultos con déficit de GH durante dos periodos de 6 meses. En el primer periodo fueron tratados con GH y en el segundo periodo el tratamiento con GH se mantuvo igual, pero se añadió tratamiento con Pamidronato (150 mg). Durante el tratamiento con GH, en la primera fase, se observó un incremento en el turnover óseo y una disminución en el contenido mineral óseo, lo cual fue atenuado cuando se asoció tratamiento con Pamidronato, incrementándose la BMC y resultando en un efecto beneficioso para la masa mineral ósea

Sin embargo hasta el momento actual no existe ningún estudio sobre la utilización de GH junto con bifosfonatos en la edad pediátrica, ni en las osteogénesis imperfectas.

3.j. Tratamientos potenciales en la OI

Terapia génica

La OI es una enfermedad genética autosómica dominante causada por defectos cuantitativos o cualitativos en la síntesis de la proteína del colágeno tipo I. La gran variedad de mutaciones conocidas y el hecho de que prácticamente cada familia presente una alteración genética diferente, hacen muy difícil la posibilidad de realizar una terapia génica que suponga un tratamiento curativo. Existen dos posibilidades de terapia génica:

bien mediante la sustitución de las células mutadas por células normales a través del trasplante de médula ósea, o bien mediante la inhibición de la expresión del gen mutado^{45,39,175}.

El trasplante de médula ósea tiene como objetivo que las células mesenquimales pluripotenciales de la médula ósea se transformen en osteoblastos en el hueso, permitiendo la síntesis normal de colágeno tipo I. Horwitz y colaboradores¹⁷⁶ publicaron la realización de trasplante alogénico HLA idéntico en tres pacientes pediátricos con OI severas tipo III, observando una mejoría histológica y clínica de los niños, con incremento de la velocidad de crecimiento y del contenido mineral óseo. Esta terapia abre una esperanza curativa para los pacientes con OI, sin embargo todavía está en fase experimental¹⁷⁷.

El segundo tipo de terapia génica pretende inhibir la expresión del alelo mutado. Esto se puede conseguir mediante la introducción de ribozimas o de nucleótidos antisentido que anulen el producto del gen mutado, pero dejando intacto el producto del gen normal. Con la inhibición de la expresión del alelo mutado y la conservación del alelo normal, se pretende transformar una forma severa de OI, en la que existe secreción de un colágeno aberrante, en una forma leve de OI, con un defecto cuantitativo en la secreción de un colágeno normal (que son las OI tipo I)^{178, 179}.

Este tipo de terapia se encuentra también todavía en fase experimental.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

Objetivos principales

El objetivo principal del presente estudio ha sido analizar los efectos del tratamiento exclusivo con hormona de crecimiento (GH), respecto al tratamiento combinado de GH más Pamidronato intravenoso, en una serie de once niños con osteogénesis imperfectas severas, después de un seguimiento de 13 años de evolución. Fundamentalmente hemos analizado su repercusión en cuanto a:

- Evolución de la densidad mineral ósea (BMD).
- Evolución de los parámetros antropométricos, tanto de la talla (ya que se ha conseguido talla adulta en 8 casos), como del peso.

Objetivos secundarios

Secundariamente hemos evaluado los siguientes parámetros:

- La respuesta clínica (número de fracturas, deformidades óseas, dolores óseos y calidad de vida);
- Cambios en los parámetros bioquímicos de formación y resorción ósea;
- Efectos secundarios y tolerancia de ambos fármacos, después de varios años de tratamiento.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1.- PACIENTES

Desde el año 1992 hasta el año 2005, es decir, durante un periodo de 13 años, se recogen un total de 11 pacientes con osteogénesis imperfectas severas, diagnosticados y seguidos en nuestra consulta de Endocrinología Infantil del Hospital “La Paz” de Madrid. De estos pacientes nueve son del sexo femenino y dos del sexo masculino.

Las indicaciones para la inclusión en el grupo de tratamiento han sido el presentar OI severas definidas por: a) fracturas frecuentes (tres o más fracturas al año en los últimos dos años) espontáneas o causadas por mínimos traumatismos; b) deformidades óseas importantes; c) dolor óseo crónico importante; y d) pérdida de movilidad y autonomía, con mala calidad de vida. Todos los pacientes presentaban una severa osteopenia, así como una talla por debajo de los valores normales de referencia para la edad y sexo.

En siete casos la osteogénesis imperfecta fue clasificada de tipo III y los otros cuatro casos de tipo IV. La clasificación se ha realizado según criterios clínicos y radiológicos, siguiendo la clasificación de Sillence¹⁸⁰. Uno de los casos (caso 6) fue diagnosticado de OI tipo IV por el gran dolor óseo crónico y la invalidez que ello le ocasionaba con mala calidad de vida, junto con una gran osteoporosis. Sin embargo llegados al final del estudio, la talla adulta ha sido excepcionalmente buena (de + 0,3 DS). No sabemos si este hecho ha sido por el tratamiento recibido o porque realmente se trata de una forma más leve de OI tipo IV o una forma más severa de OI tipo I.

La edad actual media de los pacientes, cuando se concluye este estudio, es de 15,46 años (con una DE de 6,13), oscilando entre una edad mínima de 4 años y 7 meses hasta la máxima de 21 años de edad.

El estudio se inicia en el año 1992, cuando se comenzó en nuestro Servicio el tratamiento con hormona de crecimiento en los niños con OI severas, al no disponer en ese momento de ningún otro fármaco eficaz para el tratamiento sintomático de estos pacientes. Posteriormente, después de unos años de tratamiento con GH, al observar como hemos señalado en el estudio presentado por nuestro equipo (Dr. Oliver y colaboradores⁷⁷), que la densidad mineral ósea de estos pacientes no mejoraba, aunque sí la calidad de vida, se asoció tratamiento con Pamidronato intravenoso. Salvo en uno de los casos, en el que se comenzó a la vez el tratamiento combinado con los dos fármacos, en todos los demás se ha iniciado primero el tratamiento con GH y posteriormente se ha asociado tratamiento con Pamidronato intravenoso.

En el momento del cierre del estudio en nuestro Servicio se siguen otros pacientes con OI tratados exclusivamente con Pamidronato intravenoso. Sin embargo el trabajo que presentamos de tratamiento combinado con GH más Pamidronato en pacientes con OI no se ha publicado en la literatura hasta el momento actual, aunque algunos autores han sugerido su utilización.

2.- TRATAMIENTOS REALIZADOS

2.a. Tratamiento con hormona de crecimiento (GH):

Se ha realizado tratamiento con hormona de crecimiento (GH) biosintética por uso compasivo en todos los pacientes:

- el tiempo medio de duración del tratamiento, previo al inicio del tratamiento con Pamidronato, ha sido de 4,4 años con una DE de 2,5 años;
- la edad de los pacientes al inicio del tratamiento con GH fue de 6,19 +/- 4,14 años, con una edad mínima de unos días de vida, y máxima de 10 años y 8 meses;
- la dosis GH utilizada ha sido de 0,5 UI/kg/semana (lo que equivale a 0,16 mg/kg/semana o 0,024 mg/kg/dosis), en 6 ó 7 dosis a la semana, con una inyección subcutánea diaria;
- se ha procedido a la suspensión del tratamiento con GH en 8 pacientes, realizándose esta retirada a una edad media de 15,23 +/- 3,5 años. Los criterios para suspender la GH han sido la consecución de una talla adulta, salvo en un caso (caso número 10) en el que se retiró por sospecha de hipertensión intracraneal benigna no confirmada posteriormente;
- tres pacientes aún continúan con el tratamiento combinado con GH más Pamidronato;
- la duración total del tratamiento con GH ha sido de 7 años y 2 meses, oscilando entre un mínimo de 4,6 años y un máximo de 11,31 años de tratamiento.

2.b. Tratamiento combinado de GH más Pamidronato:

El tratamiento combinado de GH más Pamidronato se ha realizado también en todos los pacientes:

- este tratamiento ha tenido lugar durante un periodo medio de 2,64 años, con una DE de 1,45;

- es la serie más larga recogida en la literatura hasta el momento actual, en la que se realiza tratamiento combinado de GH más bifosfonatos en pacientes pediátricos y con OI.

2.c. Tratamiento con Pamidronato intravenoso en ciclos:

El tratamiento con Pamidronato intravenoso en ciclos se ha realizado también en todos los pacientes:

- se ha iniciado a una edad media de 10,57 años (con una DE de 5,9);
- la edad mínima de inicio del tratamiento ha sido con 7 meses y la edad máxima de 16 años y 4 meses;
- el tiempo medio total de tratamiento con Pamidronato ha sido de 4,87 años (con una DE de 0,38) oscilando entre 4,1 años y 5,4 años;
- el número de ciclos recibidos de Pamidronato ha sido de una media de 12,8 +/- 2,35: un paciente ha recibido sólo 8 ciclos (por decisión personal de continuar con tratamiento oral de bifosfonatos), un paciente ha recibido diez ciclos, otro paciente 11 ciclos, dos pacientes 12 ciclos, cuatro pacientes 14, un paciente ha recibido 15 ciclos y el último 16 ciclos. Es decir, el total de ciclos recibidos ha sido de un mínimo de 8 ciclos y un máximo de 16;
- la dosis acumulada de Pamidronato en el conjunto de pacientes ha sido de una media de 41,8 +/- 6,4 mg/kg/año (lo que viene a equivaler a 9 mg/kg/año multiplicado por una media de 4,87 años).

El protocolo de tratamiento con Pamidronato (tomado de Glorieux y colaboradores)¹³⁵

es el siguiente:

PAMIDRONATO (AREDIA®): debe administrarse diluído en 250-500 ml de suero salino isotónico, y administrarse en infusión intravenosa, lentamente, a pasar durante 4 horas al día, durante 3 días consecutivos. Se realizan ciclos cada dos, tres o cuatro meses, según la edad de los pacientes, tal como exponemos en la tabla a continuación.

La dosis que hemos utilizado en todos los pacientes ha sido la siguiente:

En menores de 2 años:

Se realizan unos 6 ciclos al año, un ciclo cada 2 meses, cada uno de 3 días de duración.

	1er. día	2º día	3er. día
Primer ciclo	0,25 mg/Kg	0,5 mg/Kg	0,5 mg/Kg
2º ciclo y siguientes	0,5 mg/Kg	0,5 mg/Kg	0,5 mg/Kg

Entre 2-3 años de edad:

Se realizan 4 ciclos al año, un ciclo cada 3 meses, con ciclos de 3 días de duración.

	1er. día	2º día	3er. día
Primer ciclo	0,375 mg/Kg	0,75 mg/Kg	0,75 mg/Kg
2º ciclo y siguientes	0,75 mg/Kg	0,75 mg/Kg	0,75 mg/Kg

En mayores de 3 años de edad:

Se realizan 3 ciclos al año, uno cada 4 meses, con ciclos de 3 días de duración.

	1er. día	2° día	3er. día
Primer ciclo	0,5 mg/Kg	1 mg/Kg	1 mg/Kg
2° ciclo y siguientes	1 mg/Kg	1 mg/Kg	1 mg/Kg

La dosis total es de 9 mg/kg/año, siendo la dosis máxima de 60 mg/día, que multiplicado por 3 días equivale a 180 mg por cada ciclo.

Esta pauta de tratamiento con Pamidronato intravenoso utilizada por estos autores ha sido basada en la dosis dada a los adultos con enfermedad de Paget^{181,182}, en los que se utilizaba de 1,5 a 3 mg/Kg de peso por ciclo de infusión.

En niños más pequeños el tratamiento se realiza más frecuentemente, cada 2-3 meses. Como ya habían publicado Plotkin y colaboradores¹³⁷, en los niños menores de 3 años es necesario administrar dosis menores de Pamidronato intravenoso (0,5 mg/kg/día), pero de manera más frecuente, cada 6-8 semanas, debido a que los niños de estas edades presentan un turnover más rápido y un mayor crecimiento del esqueleto. Con esta pauta se han observado efectos muy positivos en los niños pequeños con OI.

Debe aportarse concomitantemente al tratamiento una ingesta adecuada de calcio, entre 800-1000 mg/día de manera regular (mediante la dieta habitual o suplementos si fuera necesario) y vitamina D3 (400 UI/día). La dosis de vitamina D3 en nuestro estudio, se ha administrado en forma de polivitamínicos y se ha reajustado según los niveles obtenidos de calcidiol en sangre, para evitar sobre todo la presencia de hipercalcemia e hipercalciuria.

En todos los pacientes hemos recogido consentimiento informado de los padres, tanto para el tratamiento por uso compasivo de hormona de crecimiento, como posteriormente para el tratamiento con Pamidronato intravenoso.

2.d. Medidas de rehabilitación

A todos los pacientes se les ha aconsejado la realización de ejercicio físico, en la medida de sus posibilidades, sobre todo de tipo natación. Así mismo algún paciente ha recibido medidas de rehabilitación física específicas, para estimular la fuerza muscular y la propiocepción.

2.e. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico que se ha llevado a cabo ha sido el siguiente:

- Se han realizado osteotomías correctoras con colocación de clavos intramedulares en aquellos casos que se ha precisado, según indicación conjunta con el Servicio de Traumatología. En nuestros casos se han realizado osteotomías con colocación de clavos en fémures en 5 pacientes, y en dos de ellos también en tibias. Normalmente la indicación para la colocación de clavos intramedulares ha sido la presencia de grandes deformidades de las extremidades, fundamentalmente de extremidades inferiores y sobre todo de los fémures. Generalmente se han utilizado clavos intramedulares telescópicos (como se puede observar en la figura 19). La ventaja que presentan estos clavos es que pueden ir elongándose según va creciendo el niño, sin necesidad de realizar un recambio tan frecuente como ocurre cuando los clavos intramedulares no son extensibles. Esta cirugía ha permitido en todos los casos que se ha realizado, la deambulación de los pacientes.

- Para la corrección de las deformidades de la columna vertebral, ha sido preciso en dos de nuestros casos de OI severas (caso 2 y caso 5), la intervención quirúrgica con estabilización espinal y colocación de placas.
- En tres pacientes no se ha realizado cirugía de las deformidades, y una paciente (caso nº 9) está en espera de ser intervenida en los próximos meses para corrección de los fémures.



Figura 19: Osteotomías correctoras y colocación de clavos intramedulares telescópicos en ambos fémures de uno de nuestros pacientes con OI.

2.f. Tratamiento ortopédico

En algunos de nuestros pacientes ha sido preciso la colocación de férulas correctoras para las deformidades, sobre todo en las tibias, como se puede apreciar en la figura 20.

Así mismo en algún caso ha sido preciso la colocación de un corsé externo para la estabilización de las deformidades en la espalda, sobre todo cifosis.



Figura 20

Colocación de férulas correctoras para las deformidades de tibias en uno de nuestros pacientes con OI.

3.- EVALUACIONES REALIZADAS

En todos los pacientes se han evaluado los siguientes parámetros:

3.a. Evaluación clínica

La evaluación clínica incluye anamnesis, exploración física completa y antropometría.

1. Anamnesis

Se recogen los siguientes datos, tanto al inicio del estudio (antes de iniciar el tratamiento con GH), como antes de cada ciclo de Pamidronato intravenoso:

- Fracturas: se han recogido el número de fracturas al año, tanto las espontáneas o por mínimos traumatismos, como las producidas por caídas más importantes. Estas últimas han ocurrido fundamentalmente al aumentar la movilidad y el grado de autonomía de los pacientes tras el tratamiento.
- Deformidades óseas: se ha recogido la presencia o no de deformidades tanto de extremidades superiores e inferiores, como cifoescoliosis. Así mismo se ha constatado si éstas han aumentado, disminuído o se han estabilizado de una revisión a otra.
- Dolor óseo: no hemos utilizado ninguna escala específica de medida del dolor. El dolor óseo se ha “evaluado” preguntando a los propios niños y a sus padres acerca del número de días a la semana con dolor óseo o signos de dolor importante.
- Calidad de vida: tampoco se ha pasado ningún cuestionario de calidad. Se ha preguntado acerca de la mejoría o no del paciente respecto a su autonomía para moverse y manejarse sólo, realizar tareas corrientes, para relaciones sociales y para poder ir al colegio. También se ha preguntado acerca de la fuerza muscular, el estado general y la sensación de bienestar.

2. Exploración física

Antes de cada revisión y antes de cada ciclo de Pamidronato hemos realizado una exploración física completa, incluyendo el desarrollo puberal, según estadios de Tanner. Se recoge así mismo la edad de la menarquia en las niñas.

3. Antropometría

Antes de cada revisión y de cada ciclo de Pamidronato intravenoso, se realizan mediciones de peso y talla en cada paciente:

- Talla:

Ha sido recogida en desviaciones estándar para la edad y sexo, según los parámetros de la población pediátrica normal de referencia. Hemos utilizado las curvas y tablas de crecimiento de Tanner-Whitehouse (Archives of Disease in childhood. Vol 51, p170 (1976)¹⁸³.

- Peso:

Igual que en el punto anterior, se recogen los datos de peso y se expresan en desviaciones estándar para la edad y sexo, según parámetros de referencia de la población infantil normal, según los estudios referidos de Tanner-Whitehouse.

3.b. Evaluación Analítica

Se ha recogido antes del inicio del estudio, es decir, antes de comenzar el tratamiento con GH, y antes de cada ciclo de Pamidronato intravenoso, los siguientes datos:

- Bioquímica general con:
 - fosfatasa alcalina sérica: las concentraciones fueron cuantificadas usando un método colorimétrico, siendo los valores normales para población pediátrica desde 90-380 UI/l;

- perfil lipídico;
 - función hepática;
 - función renal;
 - fósforo sérico.
- Calcio sérico (las concentraciones fueron cuantificadas usando un método colorimétrico) y calcio iónico sérico Ca^{2+} (las concentraciones fueron cuantificadas usando un método de electrodo), antes y después de cada infusión de Pamidronato en cada uno de los días de cada ciclo del tratamiento;
 - Hemograma;
 - Metabolismo fosfo-cálcico en orina de 24 horas, con calciuria, expresada en mg/Kg/día (si la edad del paciente permitía su recogida);
 - Marcadores del metabolismo óseo:
 - PTH i sérica: las concentraciones fueron cuantificadas usando un método de quimioluminiscencia, siendo los valores de referencia normales de 20 - 60 pg/ml;
 - Vitamina D3 en suero (1,25-di-OH-vitamina D o calcidiol): determinado mediante RIA, siendo los valores normales de 15- 100 ng/ml;
 - Osteocalcina en suero: determinada mediante RIA, siendo los valores normales de 3,2 – 12,2 ng/ml.

Como marcadores de formación ósea hemos utilizado fundamentalmente la osteocalcina y la fosfatasa alcalina (aunque no se haya determinado la fracción ósea), y como marcador de resorción ósea hemos utilizado la calciuria, ya que ésta se eleva cuando se destruye la matriz ósea. Con los demás parámetros hemos valorado la función renal, hepática y hematológica.

Para poder realizar todas estas determinaciones y administrar las infusiones intravenosas de cada ciclo de Pamidronato, ha sido preciso por parte de un equipo de enfermería experta, coger una buena vía periférica con Abocath del nº 22-24, lavar bien la vía después de cada ciclo para poder sacar la analítica del calcio, así como heparinizar la vía para que pudiera durar los tres días de tratamiento. En algún caso, dada la dificultad para coger la vía periférica y para no forzar al paciente en la manipulación, ha sido precisa una sedación suave del paciente por parte del anestesista pediátrico.

El tratamiento se ha realizado en la mayoría de los casos mediante ingreso hospitalario del paciente con alguno de sus padres, durante tres días, en el Servicio de Pediatría de nuestro Hospital. En algún caso el tratamiento se ha realizado en el Hospital de día, de manera que el paciente sólo ingresa el tiempo que dura la perfusión, y posteriormente se va a casa.

Ha sido importante por parte de la enfermería vigilar los siguientes parámetros: temperatura, tensión arterial, frecuencia cardiaca, así como anotar cualquier evento que ocurriera. También ha sido de gran ayuda en todo momento la colaboración de los padres.

3.c. Densitometría ósea

Los valores de la densidad mineral ósea (DMO o BMD) reflejan mucho mejor la mineralización de la matriz ósea que los valores de contenido mineral óseo (CMO) o los valores del área vertebral. De manera que los valores de la BMD realizadas a nuestros pacientes han permitido analizar mejor las variaciones de la mineralización de la matriz ósea, tanto evolutivamente en el tiempo como tras los distintos tratamientos realizados.

- En todos los pacientes se ha realizado estudio de la densidad mineral ósea mediante densitometría radiológica de doble energía (DEXA), realizada en columna lumbar L2-L4.

- Se ha utilizado un densitómetro óseo modelo **Hologic QDR-1000-X-ray**, que emplea la radiografía digital cuantitativa. Hemos usado siempre el mismo modelo para todos los pacientes.
- Los estudios de DEXA que se han recogido en cada paciente son los siguientes: antes de iniciar el tratamiento con GH, antes de iniciar el tratamiento con Pamidronato y antes de cada dos ciclos de Pamidronato (es decir, a ciclos alternos).
- Los resultados para la densidad mineral ósea (**BMD**), recogidos en gramos de hidroxiapatita/cm² y que hacen referencia al contenido mineral óseo relativo a la zona proyectada, se han recogido en valores absolutos y posteriormente han sido transformados en **Z-Score** específicos para la edad y sexo. Para ello se han usado unos patrones de referencia de la población infantil española (tablas del Dr. Carrascosa y colaboradores)¹⁹. Así hemos expresado todos los datos en desviación estándar de la media, y hemos podido comparar los resultados obtenidos.
- También se han valorado el **área vertebral**, expresado en cm² y el contenido mineral óseo (**CMO**) expresado en gramos. Estos dos parámetros se han expresado en valores absolutos (y no en valores de edad corregidos), porque así están recogidos en varios artículos en la literatura^{135,137}.

3.d. Otras exploraciones radiológicas

- En todos los casos se ha realizado RX de muñeca izquierda en algún momento del estudio, para valorar la edad ósea de acuerdo con el método de Greulich y Pile.
- RX de esqueleto: se ha realizado en la mayoría de los casos al diagnóstico, y posteriormente según criterio de los traumatólogos.
- En cuatro de los once casos hemos podido estudiar el grosor de la cortical y el diámetro diafisario en mm, realizada en RX de mano izquierda, antes y después del

tratamiento sólo con GH (después de una media de 2,75 años de tratamiento). Este estudio ha sido realizado en el Hospital Militar de Zaragoza (Dr. Ruiz Echarri y colaboradores)¹²³.

3.e. Análisis estadístico

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 10.

Estudio descriptivo:

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar.

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje. Cuando se consideró conveniente, el análisis descriptivo de variables cualitativas se representó de forma gráfica como líneas de tendencia.

Estudio univariante:

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizó principalmente mediante el estudio de la evolución temporal. Las variables que se han analizado han sido las siguientes: talla, peso, densidad mineral ósea (BMD), área vertebral, contenido mineral óseo (CMO), variables bioquímicas (calciuria, fosfatasa alcalina, vitamina D-calcidiol y osteoclastina), y como variable clínica el número de fracturas al año.

Estas variables se analizaron mediante el ANOVA de medidas repetidas. Para calcular la significación estadística previamente se realizó el test de esfericidad de Mauchly. En función de su resultado se utilizó el test paramétrico o el no paramétrico de Greenhouse-Geisser. Además, cuando éste resultado fue significativo, se empleó a posteriori el test de Bonferroni (Bonferroni Post Hoc Test) para explorar todas las posibles diferencias entre momentos dos a dos.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

1.- RESULTADOS INDIVIDUALES. CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Mujer que presenta 20,3 años de edad en el momento de finalizar el estudio. Es diagnosticada de OI tipo IV a los 17 meses de vida. Durante los primeros años de vida presenta: fracturas frecuentes, con una media de 5 fracturas al año ocurriendo la primera fractura a los 11 meses de edad, dolores óseos importantes y deformidades óseas importantes de miembros inferiores. A los 4 años de vida sólo puede desplazarse usando silla de ruedas, presentando regular estado general y poco grado de autonomía.

Se inicia tratamiento con GH a los 7 años y 2 meses de edad.

Valorado a los 5 años de tratamiento con GH, disminuyen las fracturas considerablemente y sólo presenta 2 fracturas en cinco años, ocurridas tras sufrir caídas importantes. No tiene dolores óseos y las deformidades óseas han permanecido estables. Puede deambular sin silla de ruedas, con ayuda de muletas y aparatos ortopédicos. Presenta una buena velocidad de crecimiento y tiene un excelente estado general.

En cuanto a la densidad mineral ósea, antes de iniciar el tratamiento con GH presentaba una BMD en Z-Score de -3,87 y después de 7,7 años de tratamiento con GH y antes de iniciar el tratamiento con Pamidronato, la BMD es de -4,03, es decir, no sólo no mejora con el tratamiento con GH, sino que está algo peor a pesar de la gran mejoría del estado general y de la clínica.

Edad de la menarquia a los 11 años y 11 meses.

Dada la no ganancia de masa ósea con el tratamiento con GH, se inicia tratamiento con Pamidronato a la edad de 14,9 años, asociando dicho tratamiento a la GH, después de un tiempo previo de tratamiento exclusivo con GH de 7,7 años.

Tras el inicio del tratamiento con Pamidronato la clínica sigue mejorando notablemente, sin presentar posteriormente fracturas, con mayor actividad física y con mayor grado de autonomía. Es capaz de subir y bajar escaleras sin ayuda y mejora todavía más el estado general. A los 17 años aunque no realiza deporte reglado, anda bastante y sin ayuda, con aparatos protectores en ambas piernas. Lleva un alza en la pierna izquierda, por una mayor incurvación de la misma. El aspecto general de la paciente y las deformidades de miembros inferiores se pueden apreciar en las figuras 21 y 22. Con 18 años ya no precisa los aparatos correctores de las tibias para andar y es intervenida quirúrgicamente de la mandíbula para corregir el prognatismo.

Así mismo, tras iniciar los ciclos de Pamidronato intravenoso, las BMD empiezan a mejorar de manera significativa, pasando de -4,03 antes del Pamidronato a -3,43 tras el segundo ciclo, y a una mejoría progresiva tras los sucesivos ciclos, con una Z-Score de -2,7 tras el ciclo número 12.

Se suspende el tratamiento con GH a los 16 años y 7 meses de edad, de manera que ha tenido un tiempo total de tratamiento con GH de 9 años y 5 meses y combinado de GH más Pamidronato de 1,72 años. El tiempo total de tratamiento con Pamidronato ha sido de 5,3 años, habiendo recibido un total de 14 ciclos al finalizar el estudio.

Tras la suspensión de GH, no ha empeorado la clínica, ni las BMD en columna lumbar.

Las intervenciones quirúrgicas realizadas han sido las siguientes: en Octubre de 1995 (con 10 años de edad) se realiza una osteotomía correctora de tibia izquierda para corregir las incurvaciones; y en 1998, con 12 años de edad, es operada de las incurvaciones de la tibia derecha.



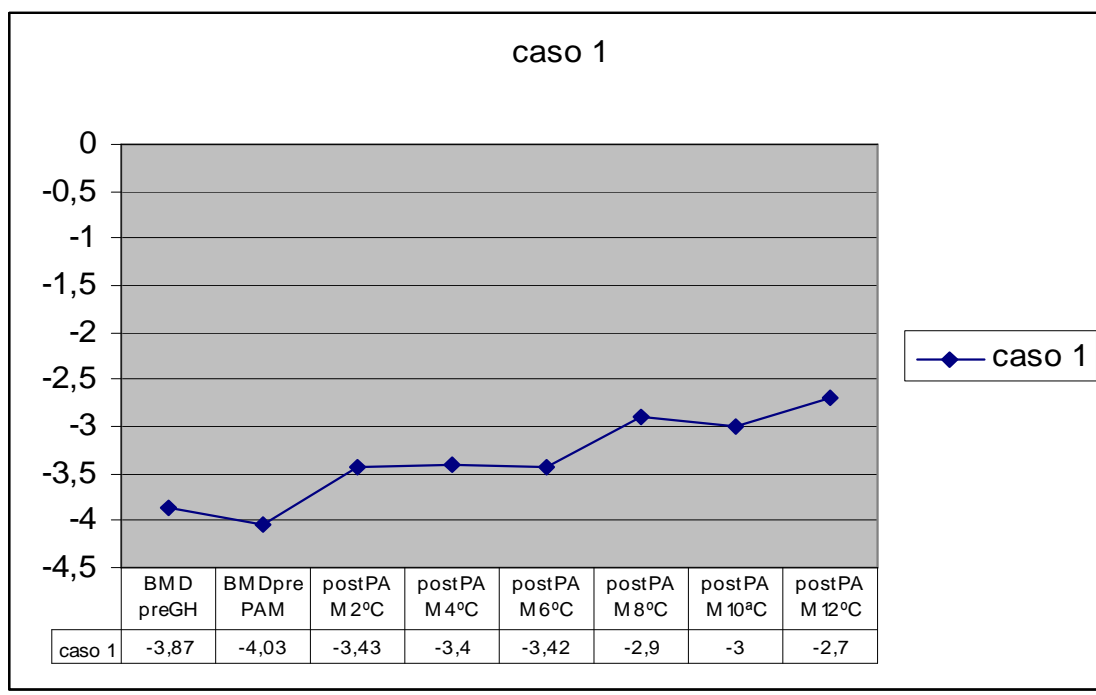
Figura 21: Fotos de la paciente a los 16 años de edad, donde se aprecia el aspecto típico de la OI con macrocefalia, frente prominente, prognatismo y escleras azuladas.



Figura 22: fotos de la misma paciente donde se aprecian las deformidades de las tibias y las cicatrices de las cirugías correctoras.

Evolución de la densidad mineral ósea:

En la siguiente gráfica se observa la evolución de la BMD en columna lumbar (L2-L4) en Z-score, evolutivamente en el tiempo y tras los distintos tratamientos realizados.



Como hemos comentado, antes de iniciar el tratamiento con GH presenta una BMD en Z-score de -3,87 y después de 7,7 años de tratamiento con GH y antes de iniciar el tratamiento con Pamidronato, la BMD es de -4,03, es decir, empeora ligeramente.

Tras iniciar los ciclos de Pamidronato, las BMD empiezan a mejorar de manera significativa, pasando de -4,03 antes del Pamidronato a -3,43 tras el segundo ciclo, y a una mejoría progresiva con una Z-Score tras el 12 ° ciclo de -2,7.

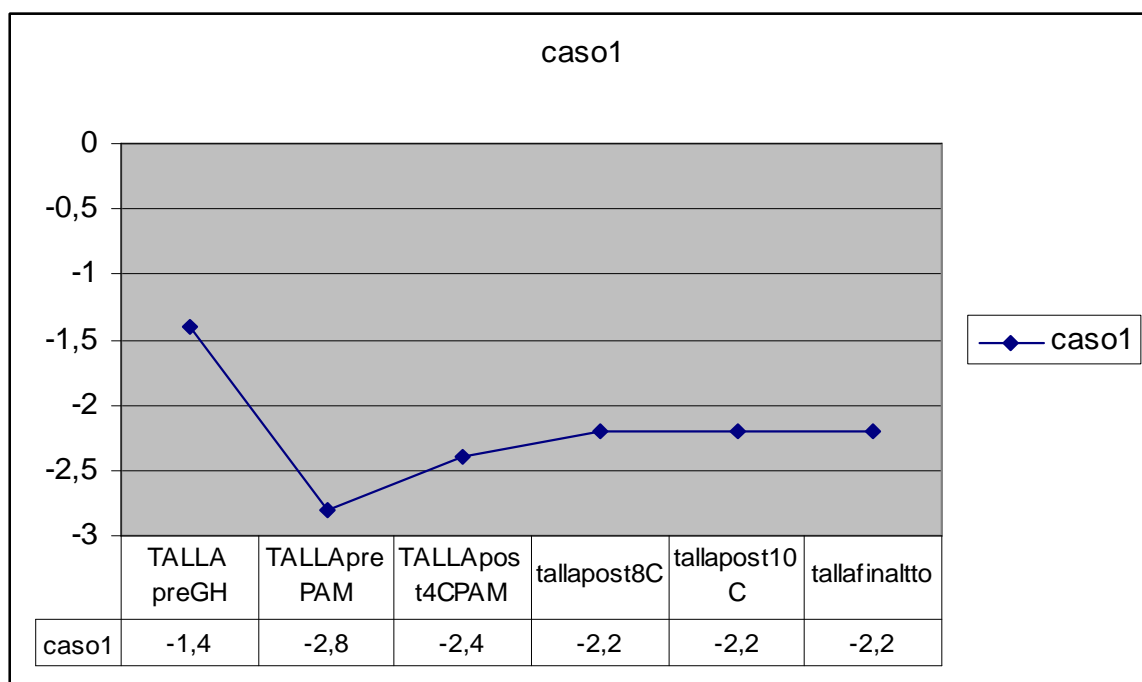
En todos los casos que vamos a presentar hay que tener en cuenta que el tiempo transcurrido entre los dos primeros puntos (antes y después del tratamiento con GH) supone un espacio de tiempo mucho mayor que el resto de puntos, y que no hemos representado por dificultades de espacio en el gráfico.

Datos antropométricos:

La talla en esta paciente antes de iniciar el tratamiento con GH se encuentra en -1,4 DE y después del tratamiento con GH pasa a -2,8 DE, es decir, empeora la velocidad de crecimiento con disminución de la talla en DE.

Tras el tratamiento combinado con GH más Pamidronato, después del 4º ciclo la talla se encuentra en -2,4 DE, consiguiéndose una talla al final del estudio (con 20 años de edad) de 149 cm. que corresponde a -2,2 DE. Su talla diana es de 157 +/-5 cm.

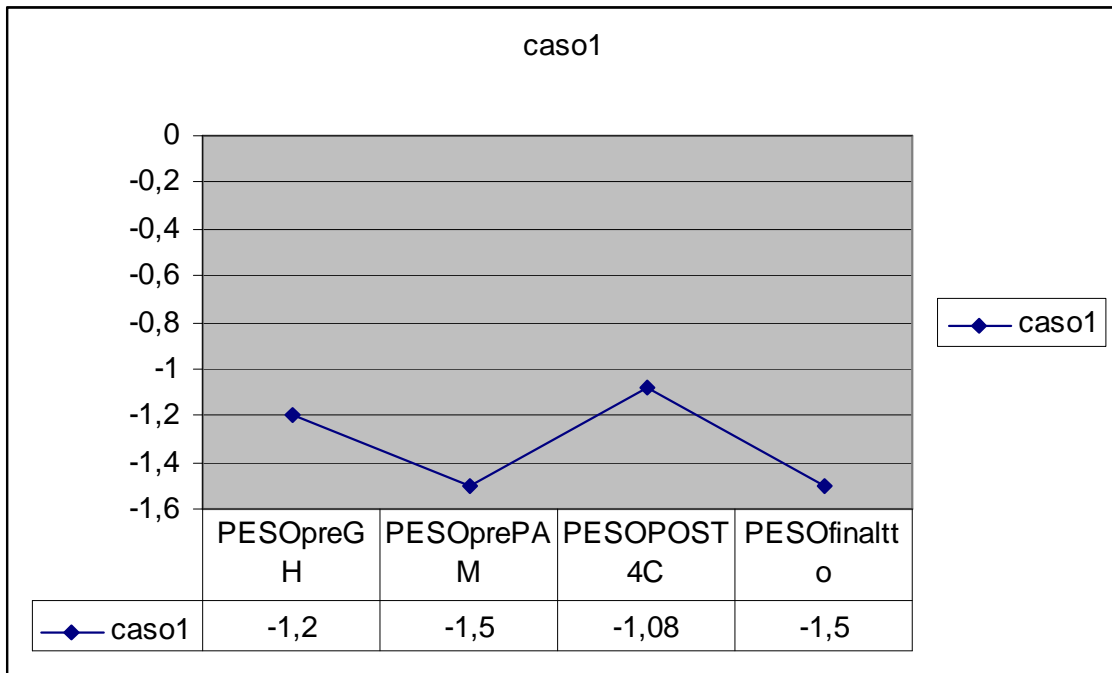
En la siguiente gráfica se observa la evolución de las tallas en DE:



Evolución del peso en DE:

El peso se mantiene durante la evolución entre -1 y -1,5 DE, es decir, por encima de los valores de la talla.

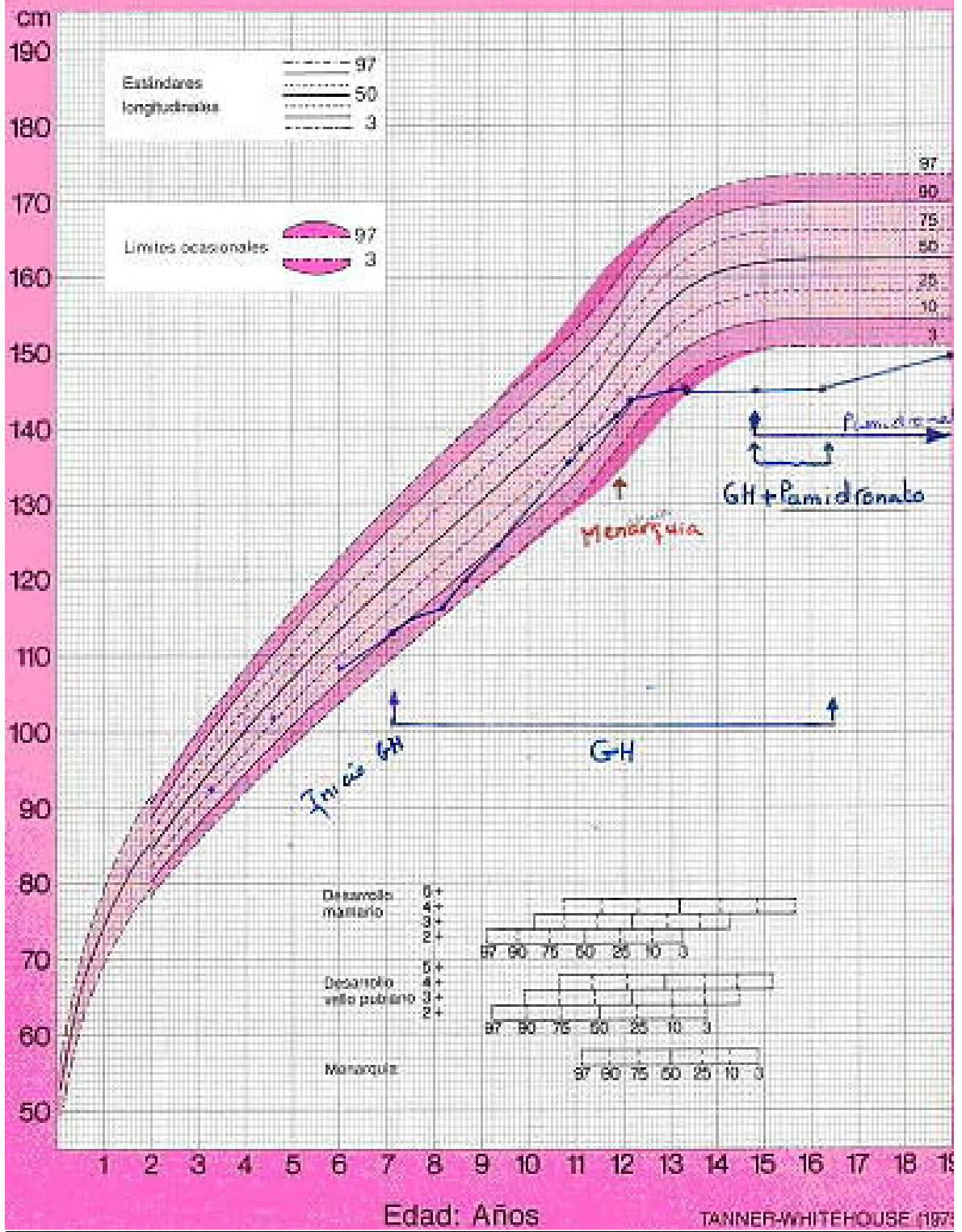
El IMC al finalizar el estudio es de 18,6 %, que corresponde a -1 DE.



Gráfica de talla

En la siguiente gráfica podemos observar la evolución de la talla tras los distintos tratamientos recibidos hasta llegar a talla adulta de 149 cm.

Talla



CASO 2

Mujer que en el momento de finalizar el estudio tiene 19 años y 5 meses de edad. Fue diagnosticada en el primer año de vida de OI tipo III. Al nacer presenta una fractura de fémur izquierdo. En el primer año de vida, al realizarse RX de esqueleto, se observan múltiples fracturas antiguas de huesos largos de miembros inferiores, así como aplastamiento vertebral.

Durante los primeros años de vida presenta fracturas frecuentes (una media de 3-4 fracturas al año), deformidades de miembros inferiores, tibias en varo, importante lordosis y cifoescoliosis severa. A la edad de seis años no puede realizar la deambulaci3n, teniendo que usar silla de ruedas. As3 mismo presenta un importante dolor 3seo cr3nico con una mala calidad de vida.

Se inicia tratamiento con GH a los 7 a3os y 5 meses de vida. Despu3s de iniciarse el tratamiento con GH la paciente refiere mejor3a del dolor 3seo, observ3ndose esta mejor3a a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento. Tamb3n refiere mayor fuerza muscular y mejor estado general. Puede andar con apoyo, pudiendo realizar nataci3n. No presenta nuevas fracturas.

Evolutivamente, sin embargo, la cifoescoliosis va progresando, de manera que unos a3os despu3s la paciente casi no puede andar. Es necesaria la realizaci3n de una artrodesis vertebral posterior en octubre de 1999 con 13 a3os de edad. A los 15 a3os precisa ingreso hospitalario por presentar una f3stula en regi3n lumbar, con drenaje de un absceso a dicho nivel. Desde los 15 a3os de edad y hasta la actualidad, debido al dolor lumbo-sacro tan importante, necesita tratamiento sist3mico para el dolor, pautado por la Unidad del dolor del Hospital. Puede andar con ayuda de muletas especiales, pero habitualmente est3 en sillas de ruedas. Edad de la menarquia a los 13 a3os y 7 meses.

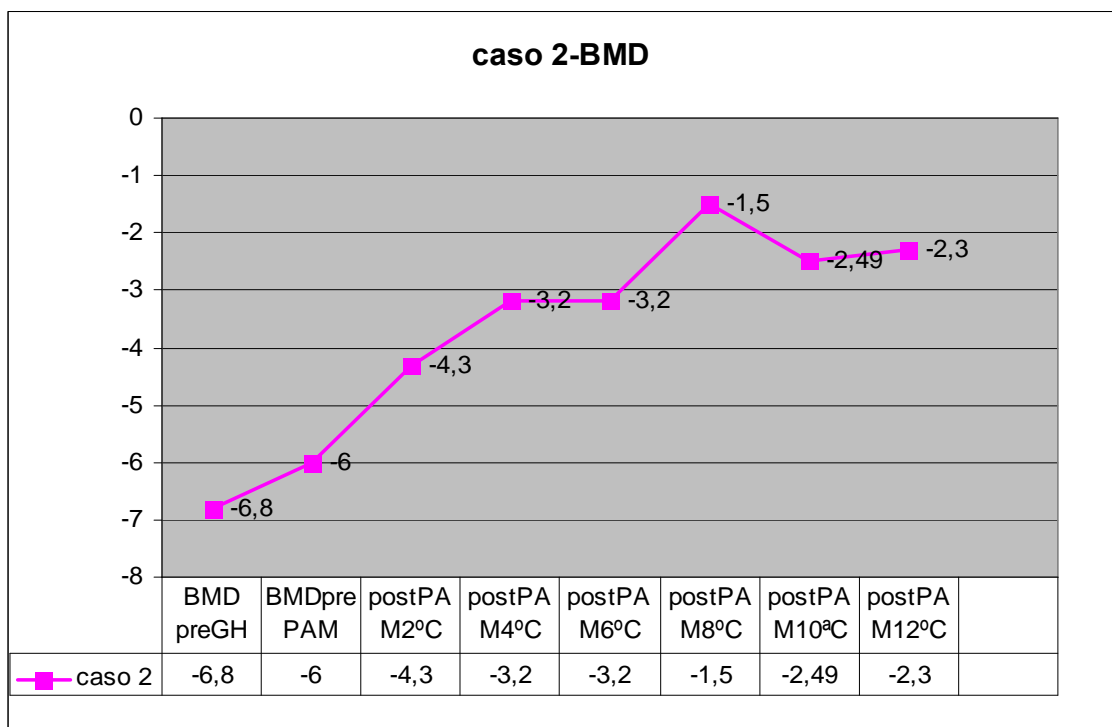
Se inicia tratamiento con Pamidronato intravenoso a los 14 a3os y 6 meses de edad, asociado al tratamiento con GH, ya que no se hab3a obtenido una mejora de la densidad

mineral ósea lumbar. Había estado previamente en tratamiento sólo con GH durante 7 años. El inicio del Pamidronato supone una mejoría del estado general y de la fuerza muscular, pero no del dolor lumbosacro referido anteriormente.

Se suspende la GH con 15 años y 9 meses de edad, habiendo estado un total de 8,26 años de tratamiento con GH y combinado de GH más Pamidronato de 1,34 años. Se han administrado 12 ciclos de Pamidronato intravenoso, en un total de 4,9 años. Tras el ciclo número 12 se pasa a tratamiento con Alendronato vía oral, con el que se mantiene hasta la actualidad, aunque se ha valorado volver a administrarse ciclos intravenosos de pamidronato por empeoramiento de los dolores y de la BMD.

Evolución de la densidad mineral ósea:

En la siguiente gráfica se observa la evolución de las BMD en Z-score evolutivamente en el tiempo y tras los distintos tratamientos. Todas la BMD están realizadas en caderas porque no se pudieron realizar en columna lumbar debido a la colocación de placas metálicas en la misma para la artrodesis, pero los valores están extrapolados en Z-score.



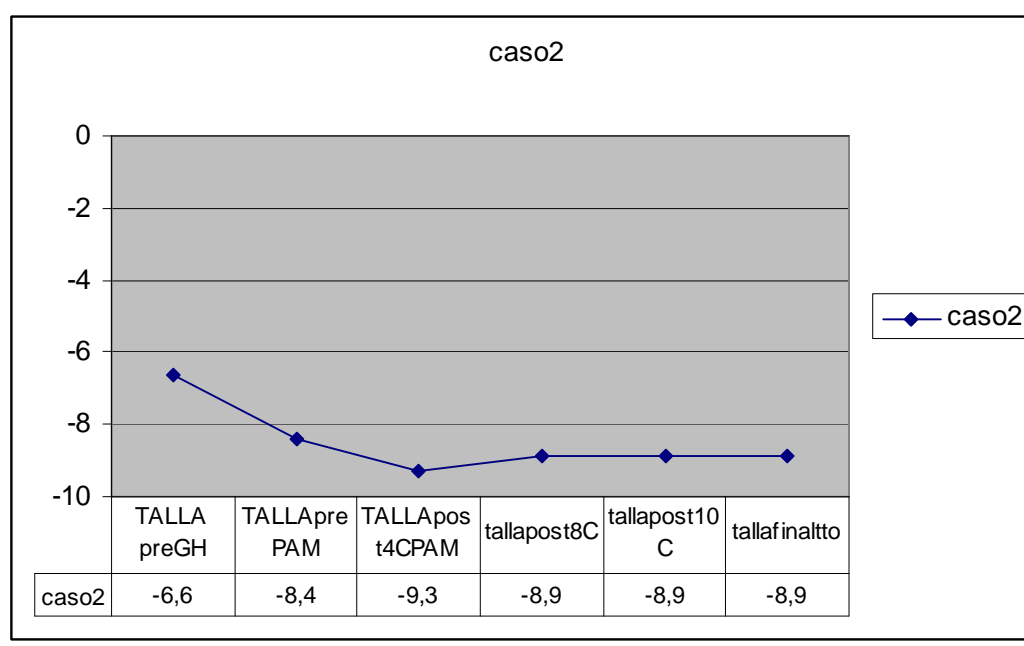
Los valores de la BMD, en Z-score, no mejoran con el tratamiento con GH, pasando de -6,8 antes de la GH a -6, después de los 7 años de tratamiento con GH. Sin embargo al asociar Pamidronato se observa una mejoría progresiva de la BMD, hasta un valor de Z-score de -2,3 tras el ciclo número 12 de Pamidronato intravenoso.

La suspensión del tratamiento con GH no ha supuesto empeoramiento de la clínica ni de la densidad mineral ósea lumbar.

Datos antropométricos:

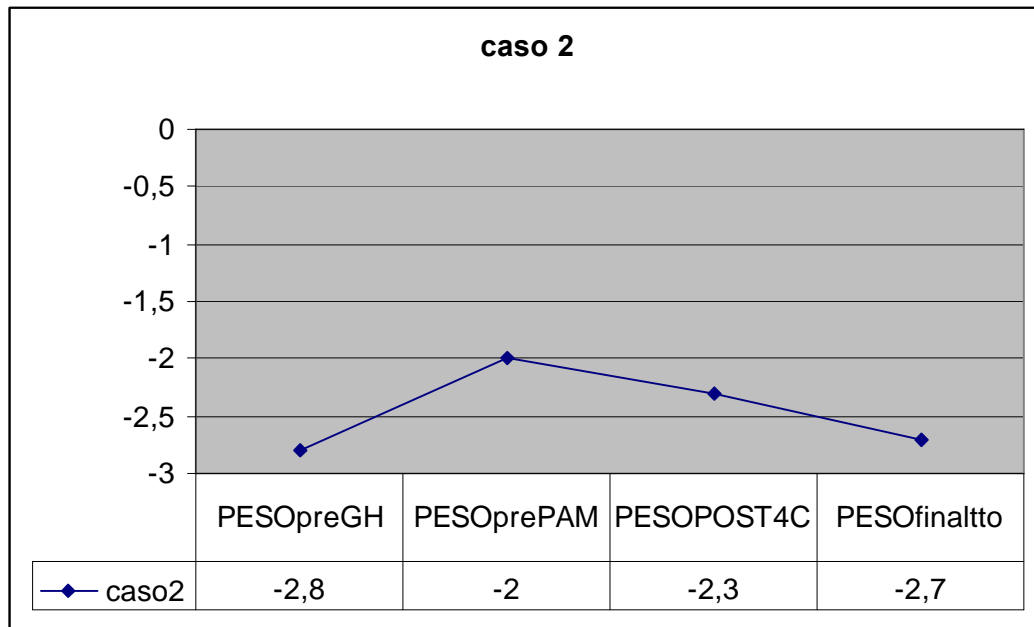
La talla final en esta paciente está muy comprometida, debido fundamentalmente al gran acortamiento del tronco por el aplastamiento vertebral y la gran cifoescoliosis y lordosis existentes. Al final del estudio con 19 años de edad la talla aproximada es de 108,8 cm (que se encuentra en -9,4 DE), con un peso de 36 kg (en -2,7 DE) y con un IMC de 31,9 % (de +4,9 DE). Su talla diana es de 157,5 +/-5 cm.

En la siguiente gráfica se observa la evolución de las tallas en DE:

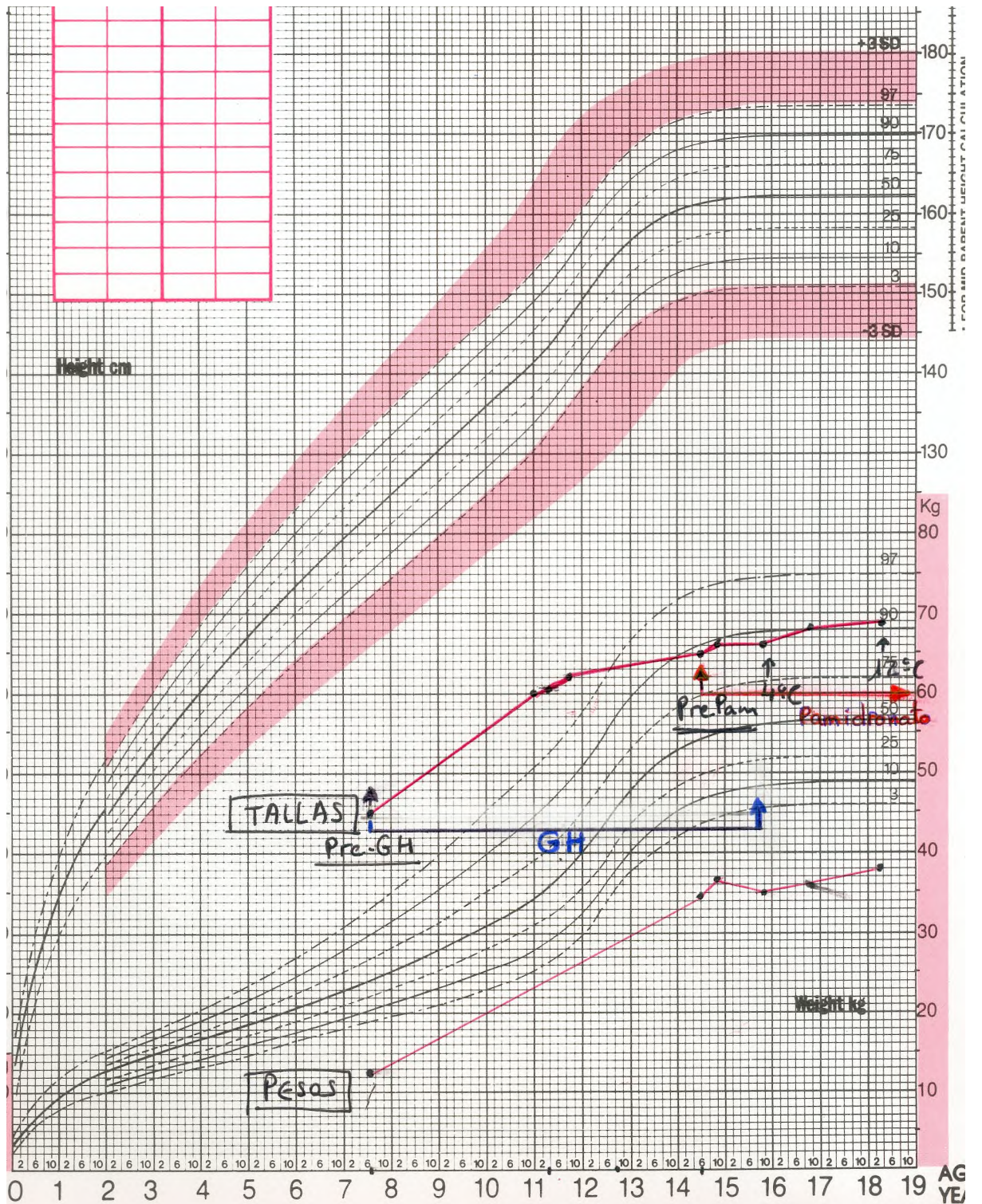


Evolución del peso en DS:

Los pesos en DE han estado por encima de los valores de las tallas, siendo el IMC al finalizar el estudio como hemos comentado de 31,9 % (+ 4,9 DE).



Gráfica de peso y talla



CASO 3

Varón de 13 años y 3 meses en el momento del cierre del estudio. Está diagnosticado de OI tipo III o forma deformante progresiva. Consulta a los 19 meses de edad por fracturas múltiples desde el nacimiento, con incurvaciones y deformidades importantes de los miembros inferiores, escleras azules y dentinogénesis imperfecta, así como anorexia y escasa ganancia ponderal desde el nacimiento.

Se inicia tratamiento con GH a los 2 años de edad, con mejoría del dolor óseo y del estado general tras el mismo. Se mantiene de pie con apoyo a los 2 años y 3 meses y a los 3 años y 10 meses camina con andador. Los dos años siguientes al inicio de la GH presenta una media de 5 fracturas en total, posiblemente en relación a la mejoría del estado general y al aumento de la movilidad. A pesar de mejorar notablemente la clínica, la densidad mineral ósea a nivel lumbar no sólo no mejora con el tratamiento exclusivo con GH, sino que disminuye aunque no de forma significativa.

Con 5 años y 5 meses se observa hipercalciuria, con valores máximos de 8,7 mg/kg/día (superiores a 4 mg/kg/día), precisando tratamiento con Hidroclorotiazida. Este tratamiento se mantiene hasta los 7 años de edad, un año y 3 meses antes de iniciarse el tratamiento con Pamidronato.

Se inicia tratamiento con Pamidronato intravenoso a los 8 años y 3 meses, habiendo estado previamente con GH 6,3 años. Después del segundo ciclo de pamidronato, el paciente nota una gran mejoría clínica, consiguiendo la deambulaci3n que le resultaba difícil antes del tratamiento con Pamidronato, y una mayor movilidad y aumento de la fuerza muscular. Progresivamente se va cansando menos al caminar. La asociaci3n de este fármaco ha supuesto una mejoría significativa de las densidades minerales óseas en columna lumbar. Tras asociar tratamiento con Pamidronato no ha presentado ninguna fractura.

Al finalizar el estudio ha recibido un total de 12 ciclos de Pamidronato intravenoso (durante 5 años) y lleva con GH un total de 11,24 años y de tratamiento combinado de GH más Pamidronato de 5 años. No se ha suspendido el tratamiento con GH porque no ha finalizado el crecimiento y su velocidad de crecimiento es aceptable.

La gran deformidad de ambos fémures, sobre todo del izquierdo, y de la tibia derecha, dificultaba grandemente la deambulaci3n. Por este motivo se realiza en diciembre del 2004, con 12 a1os de edad, tratamiento quir3rgico con reparaci3n de pseudoartrosis y enclavado intramedular telesc3pico de Fassier Duval y colocaci3n de injerto 3seo aut3logo en osteotom3as correctoras en f3mur izquierdo. Tres meses despu3s se realiza reparaci3n de pseudoartrosis y enclavado intramedular telesc3pico en el f3mur derecho. Ver im3genes (figuras 22, 23, 24 25, 26 y 27).

Estas intervenciones quir3rgicas le han permitido mejorar la deambulaci3n. La evoluci3n posterior ha sido favorable, a pesar de haber presentado una lesi3n del nervio ci3tico derecho, que le ha dificultado la rehabilitaci3n.



Figura 23: Se observa grandes deformidades en ambos fémures, con forma de “cayado de pastor”. Esto no sólo dificultaba la deambulaci3n, sino que originaba fracturas por “estr3s” en los puntos de m3xima incurvaci3n.

Figuras de la 24 a la 26.

Corrección quirúrgica de las deformidades femorales, con realización de osteotomías correctoras y colocación de clavos intramedulares.

Figura 24



Figura 25



Figura 26



En las siguientes fotos (figuras 27 y 28) se observa las importantes deformidades de extremidades inferiores, sobre todo de fémures, antes y después de la cirugía correctora.



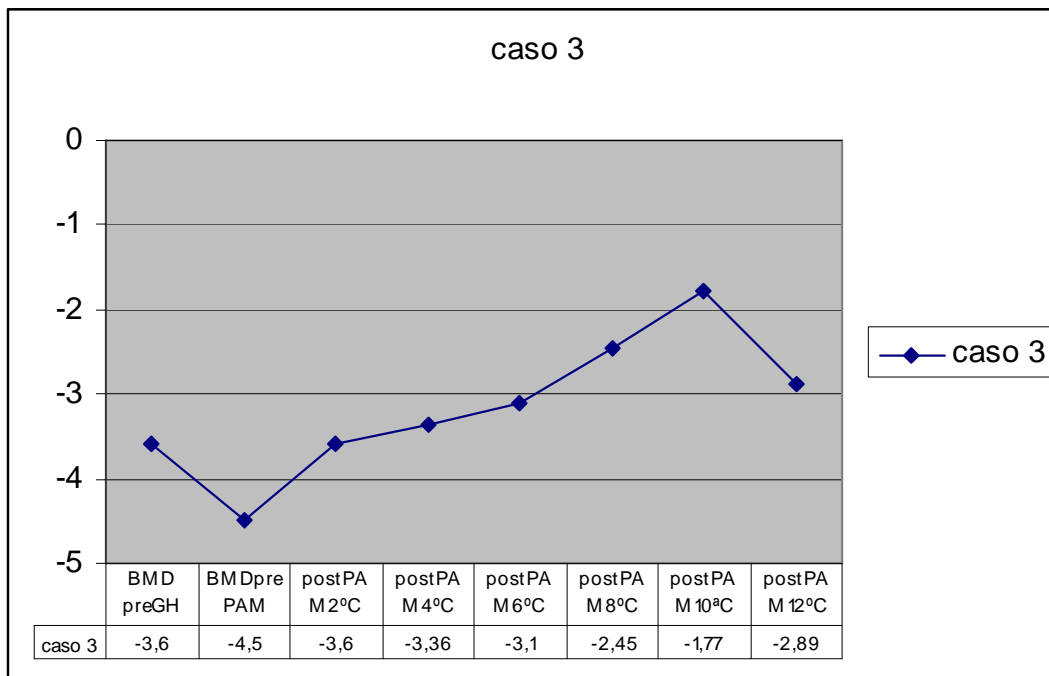
Figura 27: paciente en deambulaci3n, donde se puede apreciar la gran deformidad de extremidades inferiores.



Figura 28: el mismo paciente tras la correcci3n quir3rgica de los f3mures.

Evolución de las densitometrías óseas:

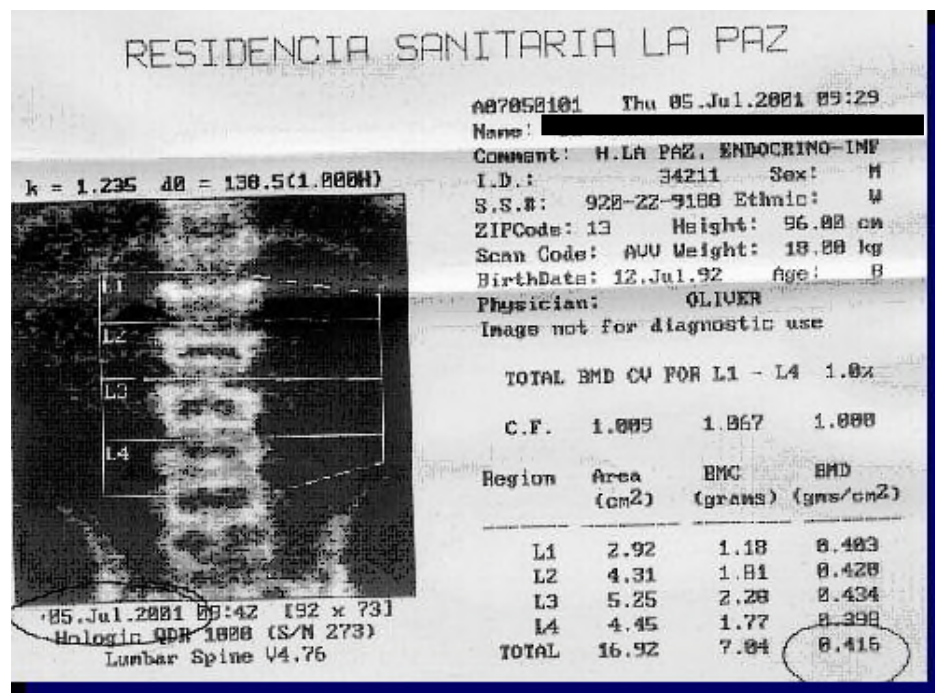
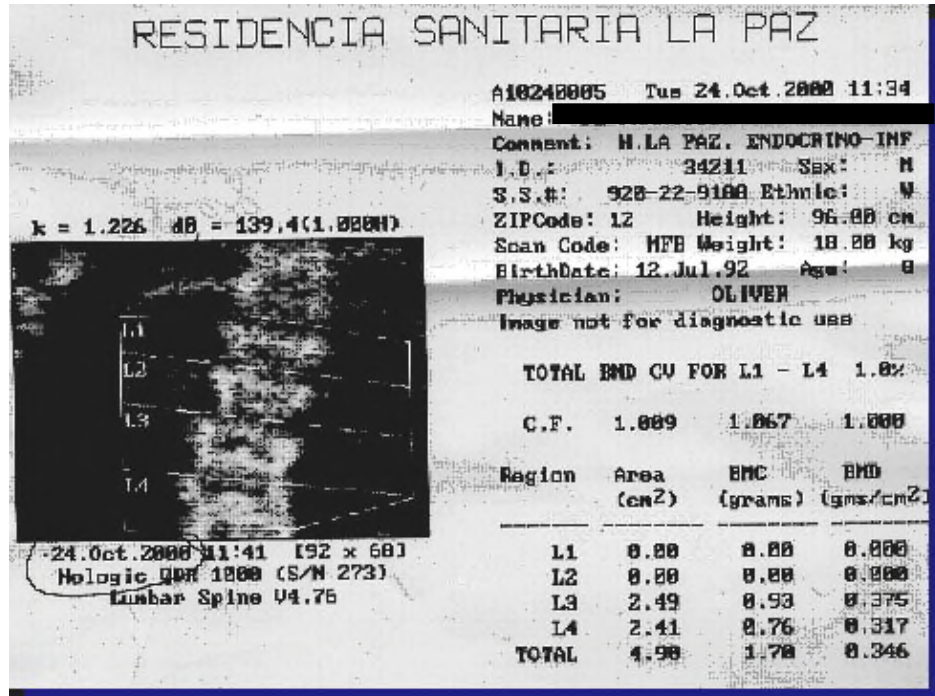
En la siguiente gráfica se observa la evolución de las BMD en columna lumbar (L2-L4) en Z-score, evolutivamente en el tiempo y tras los distintos tratamientos.



La densidad mineral ósea previa al tratamiento con GH era de -3,6 en L2-L4 en Z-score, pasando después de 6,3 años de tratamiento exclusivo con GH a -4,5, es decir, con un empeoramiento de la misma. Después de iniciar el tratamiento combinado con Pamidronato, las BMD han ido mejorando significativamente, pasando de -3,6 tras el segundo ciclo a -1,77 tras el ciclo número 10. Posteriormente y por motivo de las distintas cirugías ha estado un año sin recibir tratamiento con Bifosfonatos, empeorando la BMD a -2,89, correspondiente al ciclo nº 12, como se observa en la gráfica.

En las siguientes imágenes podemos observar cómo en las densitometrías realizadas mediante DEXA L2-L4 con el método Hologic, no sólo mejora la BMD total (en gr/cm^2)

tras un corto tiempo de tratamiento con Pamidronato, sino que mejora también la altura vertebral y la deformidad de la columna vertebral.

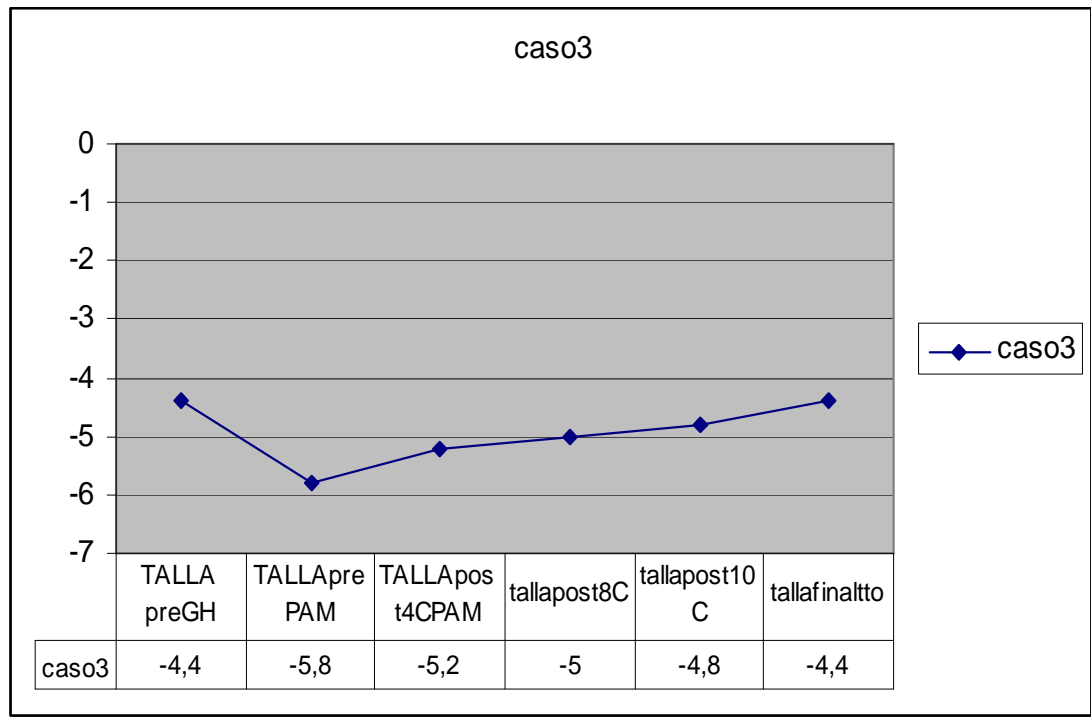


Datos antropométricos:

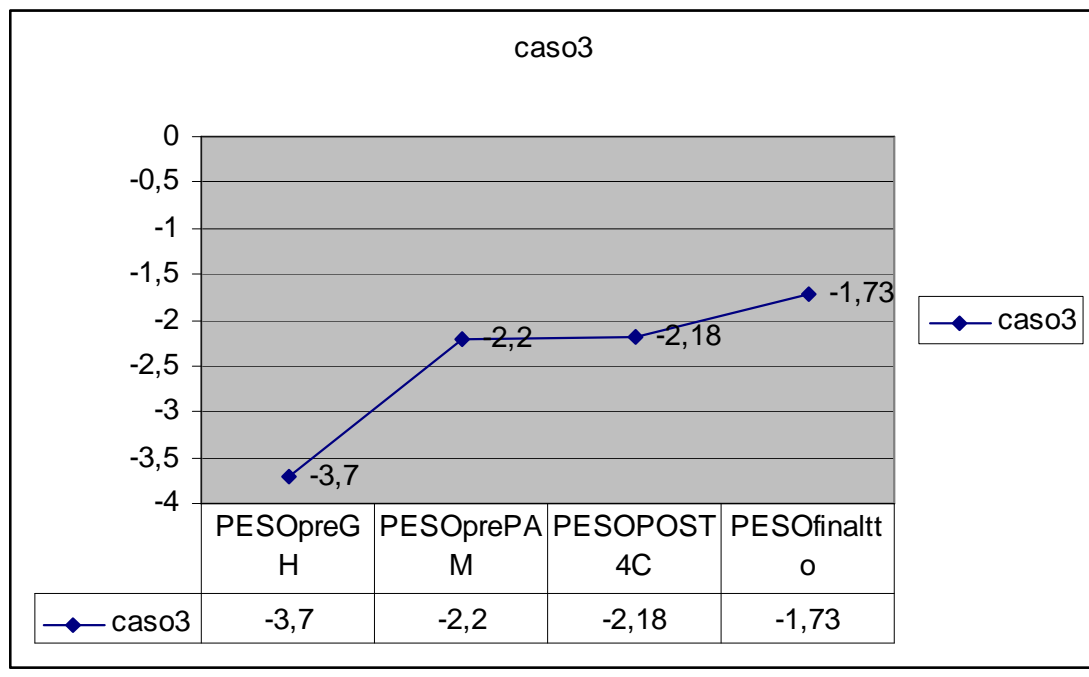
La talla previa al tratamiento con GH se encuentra en -4,4 DE y tras 6 años de tratamiento con GH y antes de comenzar el tratamiento con Pamidronato desciende a -5,8 DE. Con el tratamiento combinado de GH más Pamidronato la talla ha mejorado ligeramente (en +1,4 DE). De manera que con 13 años de edad y un desarrollo puberal de Tanner III, presenta una talla de 124 cm (- 4,4 DE) y un peso de 29 Kg (en -1,6 DE).

Su talla diana es de 170 +/-5 cm.

En la siguiente gráfica se observa la evolución de la talla en DE:

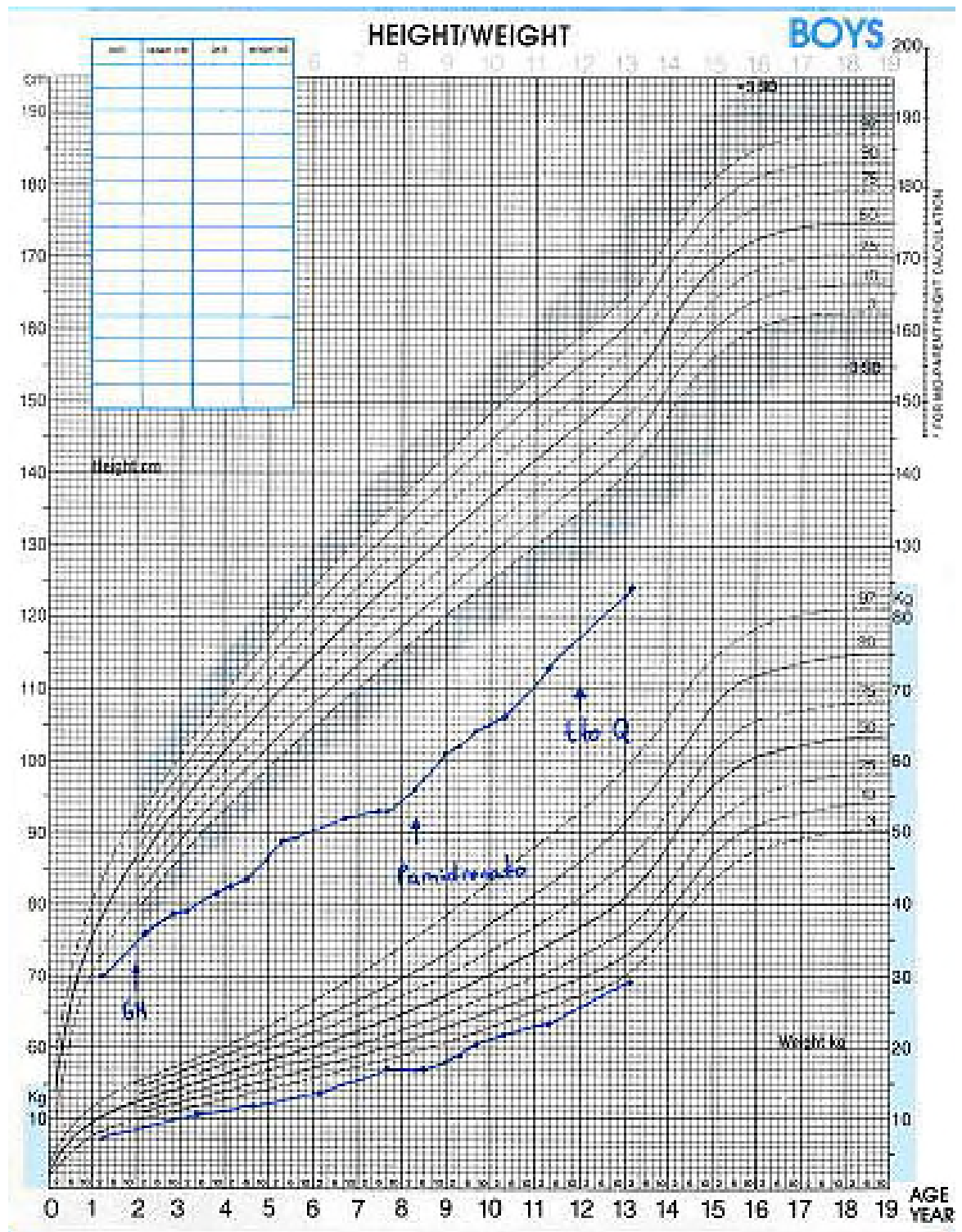


Evolución del peso en DE:



Antes de iniciarse el tratamiento con GH el peso está en -3,7 DE y tras el tratamiento exclusivo con GH pasa a -2,2 DE. Es decir, con la GH presenta una ganancia neta de peso, pasando de un IMC de -0,3 DE antes de la GH a un IMC de +0,4 DE antes del Pamidronato. Tras el tratamiento combinado con Pamidronato el peso sigue aumentando ligeramente, presentando un peso al final del estudio de -1,73 DE. El IMC al final del estudio es de 18,8 % (que se encuentra en -0,1 DE).

Gráfica de talla y peso



CASO 4

Se trata de una mujer de 15 años y 8 meses de edad en el momento de finalizar el estudio, que consulta en nuestro servicio a los 4 años y 9 meses de edad por osteogénesis imperfecta tipo III.

Desde el nacimiento presenta fracturas de repetición (en los dos primeros años presentó unas 13-14 fracturas), deformidades de miembros inferiores con incurvación de fémures y tibias, escleras azules y talla baja. Nunca había presentado marcha independiente, necesitando siempre apoyo. También presenta cifoescoliosis dorsal. A los 4 años de edad se le realiza intervención quirúrgica colocando unos clavos de Soffield en ambos fémures y una aguja de Kirschner en tibia derecha.

Se inicia tratamiento con GH a la edad de 5 años y 3 meses. Tras el tratamiento con GH presenta disminución del número de fracturas (pasando a 1-2 fracturas al año), mejoría del estado general, menos dolores óseos y aumento de la fuerza muscular. En general está más contenta, se mueve más, manteniéndose bien de pie y pudiendo andar sin necesidad de apoyo continuo.

A pesar de la mejoría clínica, no se observa una mejoría de la densidad mineral ósea, motivo por el que se inicia el tratamiento con Pamidronato intravenoso a los 10 años y 9 meses de edad, habiendo estado previamente 5 años y medio de tratamiento con GH.

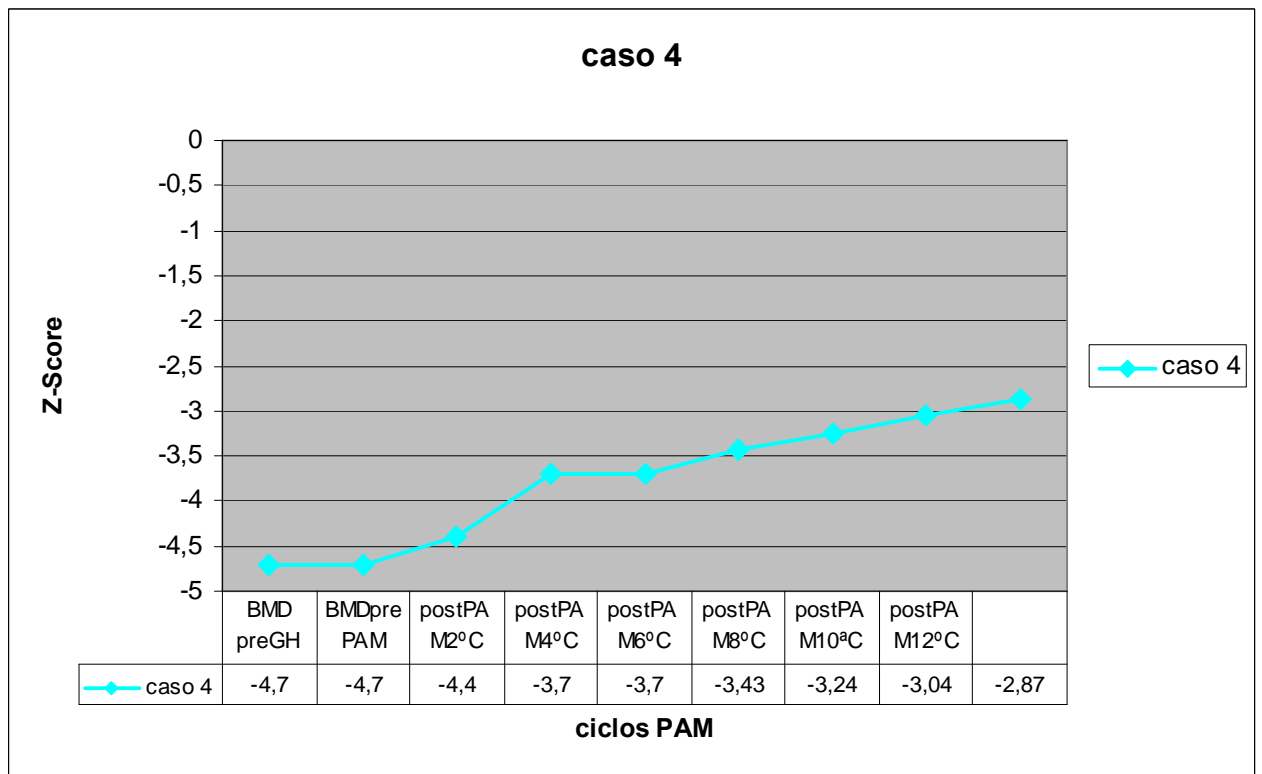
Se mantiene tratamiento combinado de GH más Pamidronato durante 4 años y 6 meses, suspendiendo la GH a la edad de 15 años y 3 meses. El tiempo total de tratamiento con GH ha sido de 10 años. Ha recibido 15 ciclos de Pamidronato intravenoso hasta el momento del estudio, durante casi 5 años.

La edad de la menarquia ha sido a los 13 años y 2 meses.

En el momento actual tiene 15 años y 8 meses, no ha presentado nuevas fracturas, tiene buen estado general y camina con ayuda de muletas.

Evolución de la densidad mineral ósea:

En la siguiente gráfica se observa la evolución de las BMD en columna lumbar (L2-L4) en Z-score, evolutivamente en el tiempo y tras los distintos tratamientos.



Antes de iniciar el tratamiento con GH la densidad mineral ósea en L2-L4 en Z-score es de - 4,7, no modificándose tras 5,5 años de tratamiento con GH.

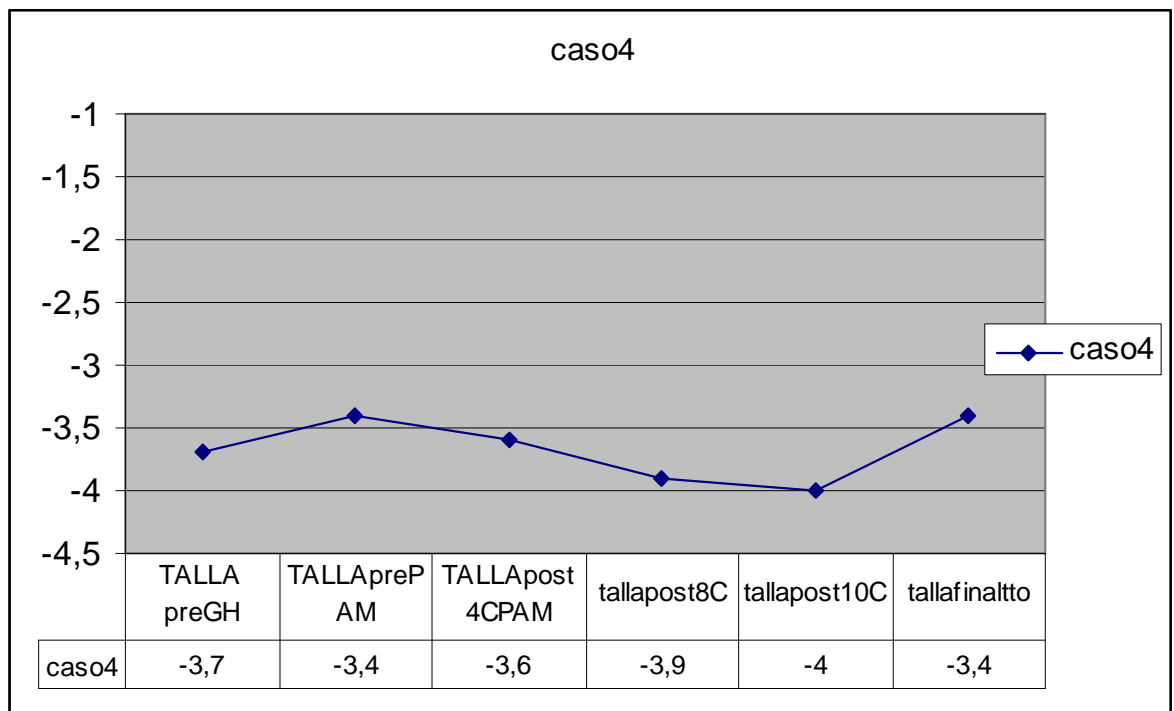
Tras asociar a la GH el tratamiento con Pamidronato intravenoso, la BMD mejora de forma significativa, pasando de -4,7 antes del tratamiento a - 4,4 tras el segundo ciclo, con una mejoría progresiva tras los sucesivos ciclos, presentando una BMD al final del estudio de - 2,87 tras el ciclo número 15.

Datos antropométricos:

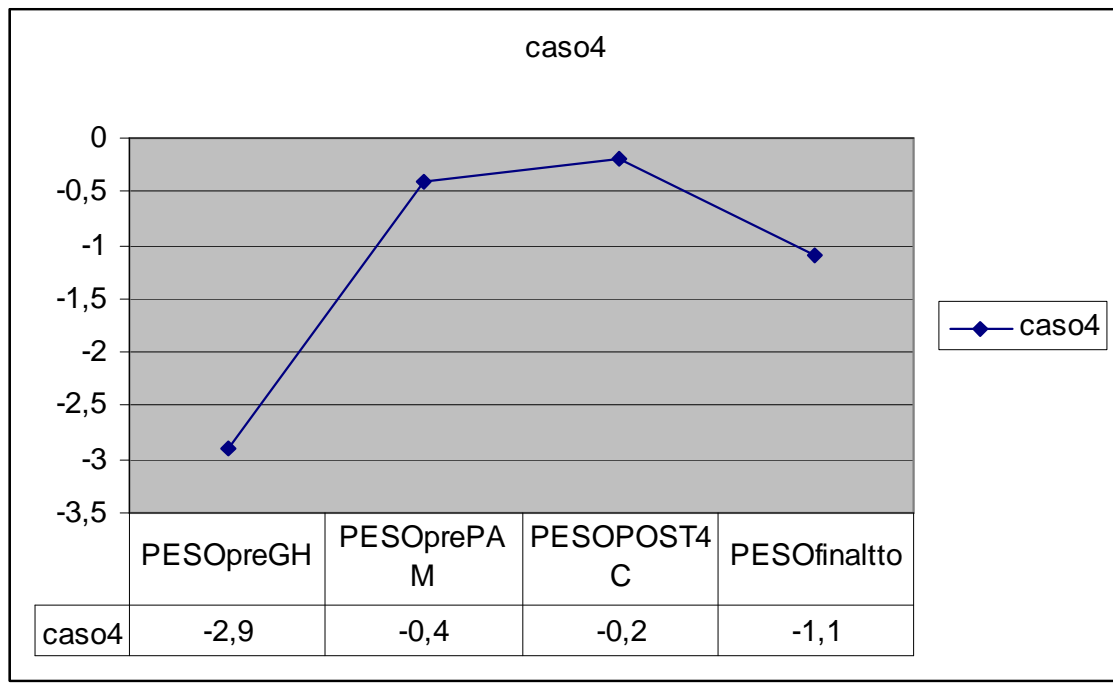
La talla de esta paciente antes del inicio del tratamiento con GH se encuentra en -3,7 DE, y tras 5 años y medio de tratamiento y antes de comenzar con Pamidronato, la talla pasa a -3,4 DE.

Al finalizar el estudio, con 15 años y 8 meses de edad, presenta una talla de 141,5 cm (-3,4 DE) y un peso de 42 kg (-1,1 DE), con un IMC de 21 % (+ 0,16 DE). Es decir, la talla no ha mejorado significativamente con los tratamientos, pero tampoco ha empeorado como se esperaría de su evolución natural. La talla diana es de 156 +/-5 cm.

En la siguiente gráfica se observa la **evolución de la talla en DE:**

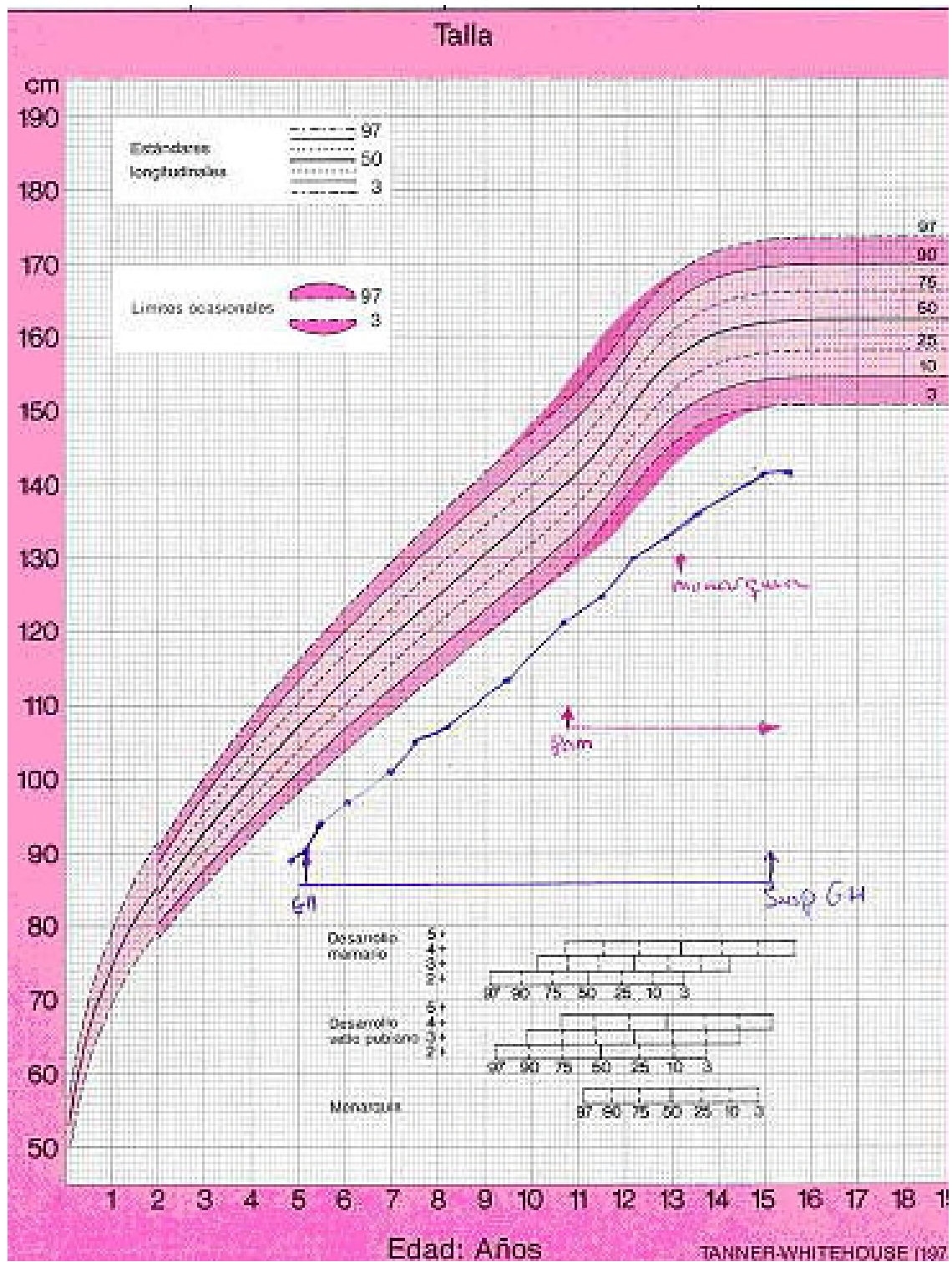


Evolución del peso en DE:



Antes de comenzar el tratamiento con GH el peso se encuentra en -2,9 DE. Tras los años de tratamiento exclusivo con GH pasa a -0,4 DE, es decir, existe una ganancia de peso en DE, pasando de un IMC de - 2 DE antes de la GH a + 0,7 DE antes del Pamidronato. Tras el tratamiento combinado con GH más Pamidronato el peso no aumenta tanto, presentado un peso al final del estudio de -1,1 DE, con un IMC de 21 % (+ 0,16 DE).

Gráfica de crecimiento



CASO 5

Mujer de 19 años y 10 meses de edad en el momento del estudio, diagnosticada de OI tipo III.

En los primeros años de vida presenta múltiples fracturas (más de tres o cuatro al año), diagnosticándose la primera a los 16 meses de vida, con dolores óseos importantes y deformidades progresivas, sobre todo cifoescoliosis.

Se inicia tratamiento con GH biosintética a la edad de 9 años y 10 meses.

Después de iniciar el tratamiento con GH se observa una importante mejoría del estado general, disminuyendo el número de fracturas, pasando a tener aproximadamente una al año ocurriendo generalmente tras caídas importantes, pero con buena consolidación de las mismas. Con 12 años y 3 meses ante el empeoramiento de la cifoescoliosis, es intervenida quirúrgicamente para estabilización de la deformidad de la columna, con colocación de placas metálicas.

Con 12 años y 9 meses, ante la presencia de calciurias elevadas (por encima de 4 mg/kg/día) se inicia tratamiento con Hidroclorotiazida. Este se mantiene durante 2 años y 4 meses. Tras el sexto ciclo de pamidronato y por presentar valores de calciurias normales, se retira el tratamiento tiacídico. Posteriormente no ha vuelto a presentar hipercalciuria.

Menarquía a los 14 años de edad, con ciclos regulares.

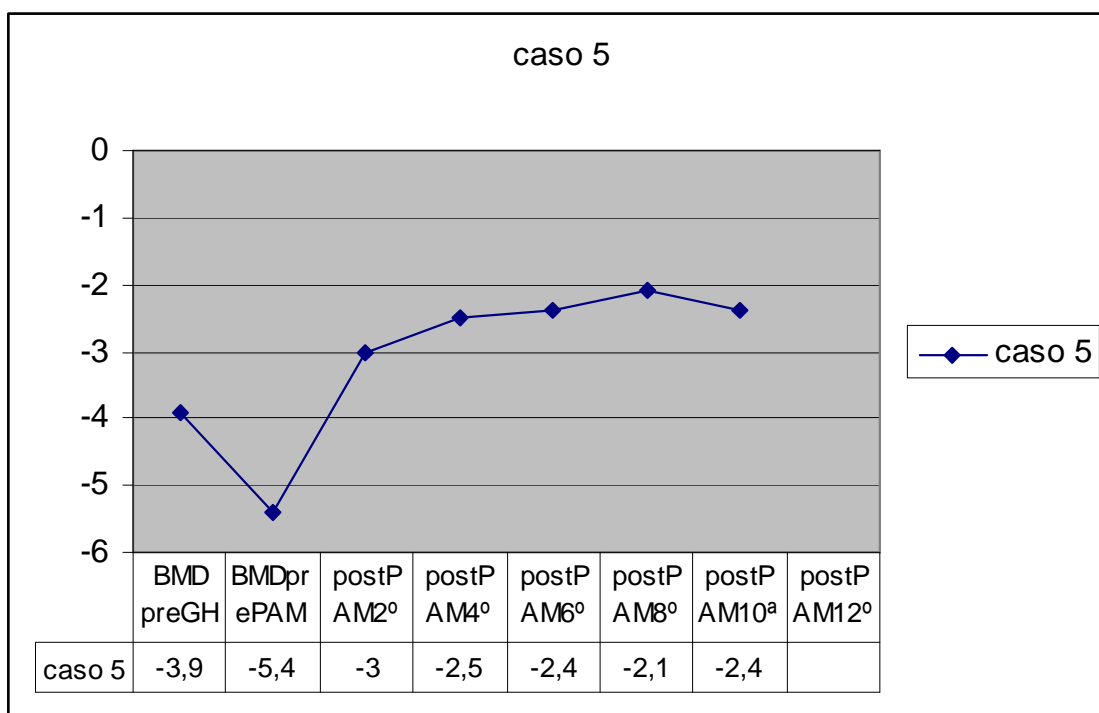
Se inicia tratamiento combinado con GH y Pamidronato intravenoso con 14 años y 6 meses, tras un periodo previo de tratamiento con GH de 4,5 años. Después de asociar Pamidronato refiere también mejoría clínica y no presenta nuevas fracturas, aunque sí algún dolor óseo ocasional.

Se suspende el tratamiento con GH a los 16 años y 5 meses de edad, tras el 7º ciclo de Pamidronato y después de un tiempo total de tratamiento con GH de 6,5 años y combinado de GH más Pamidronato de casi dos años.

Ha recibido en total 10 ciclos de Pamidronato intravenoso (el último con 18 años de edad). Posteriormente ha estado un año y medio de tratamiento con Alendronato oral, pero en la actualidad ha precisado recibir nuevos ciclos (ya fuera del estudio), por empeoramiento de la clínica y de la densitometría.

Evolución de la densidad mineral ósea:

En la siguiente gráfica se observa la evolución de las BMD en columna lumbar (L2-L4) en Z-score, evolutivamente en el tiempo y tras los distintos tratamientos.



Todas las BMD están realizadas en caderas, puesto que no se han podido realizar en columna lumbar por la colocación de placas metálicas en la espalda. Antes de iniciarse el tratamiento con GH la densidad mineral ósea se encuentra en -3,9 de Z-score y antes de iniciar el tratamiento con Pamidronato y después de 4,5 años de GH, ésta se encuentra en -

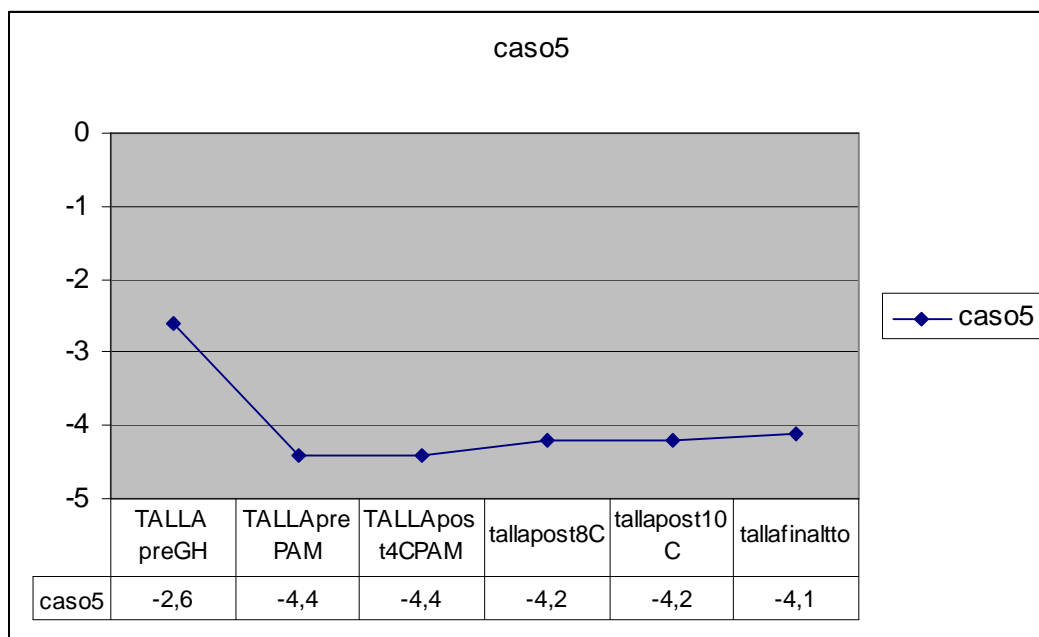
5,4, es decir, está claramente peor. Tras el 2º ciclo de Pamidronato la BMD es de - 3 en Z-Score y tras el el 8º ciclo de Pamidronato la BMD pasa a -2,1 de Z-Score.

Esta paciente está posteriormente nueve meses sin tratamiento, empeorando la densitometría a -2,4, recibiendo entonces el ciclo nº 10. Posteriormente continúa con tratamiento con Alendronato oral durante año y medio, precisando como hemos contado reiniciar posteriormente los ciclos de Pamidronato intravenoso ante el empeoramiento clínico y de las BMD.

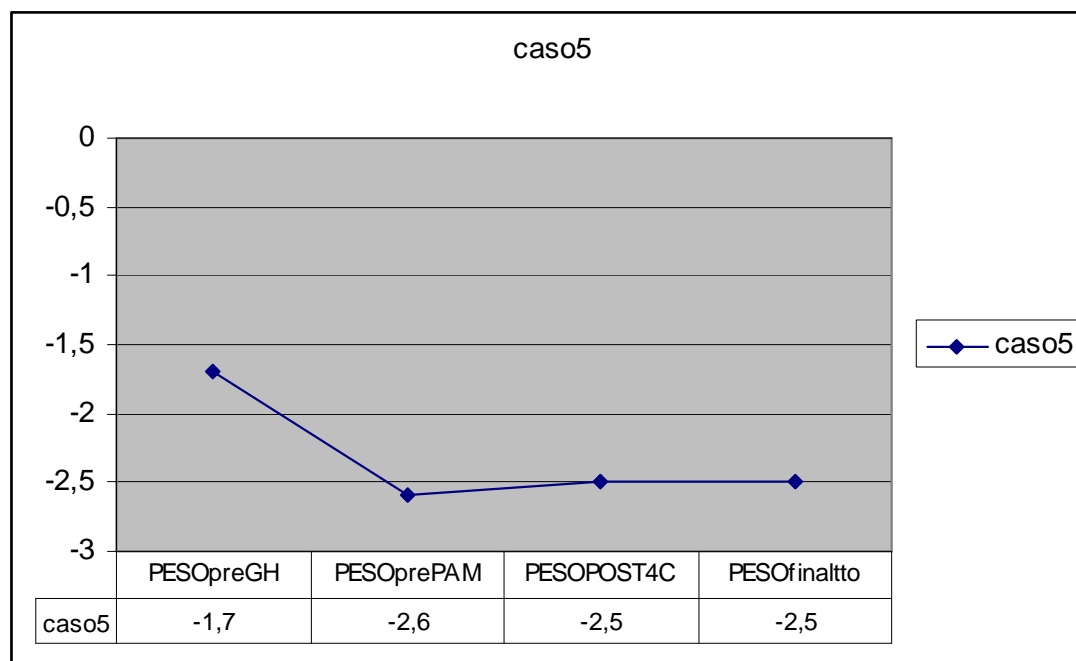
Datos antropométricos:

Antes de comenzar el tratamiento con GH la talla está en -2,6 DE. Tras 4,5 años de tratamiento con GH y antes de iniciar el tratamiento con Pamidronato, la talla empeora encontrándose en -4,4 DE. Al finalizar el estudio y con 18 años y medio, la talla es de 137,5 cm (está en - 4,1 DE) y el peso de 38 Kg (- 2,6 DE), mostrando un IMC de 20 % (en -0,4 DE). La talla diana es de 156 +/- 5 cm.

En la siguiente gráfica se observa la evolución de la talla en DE:

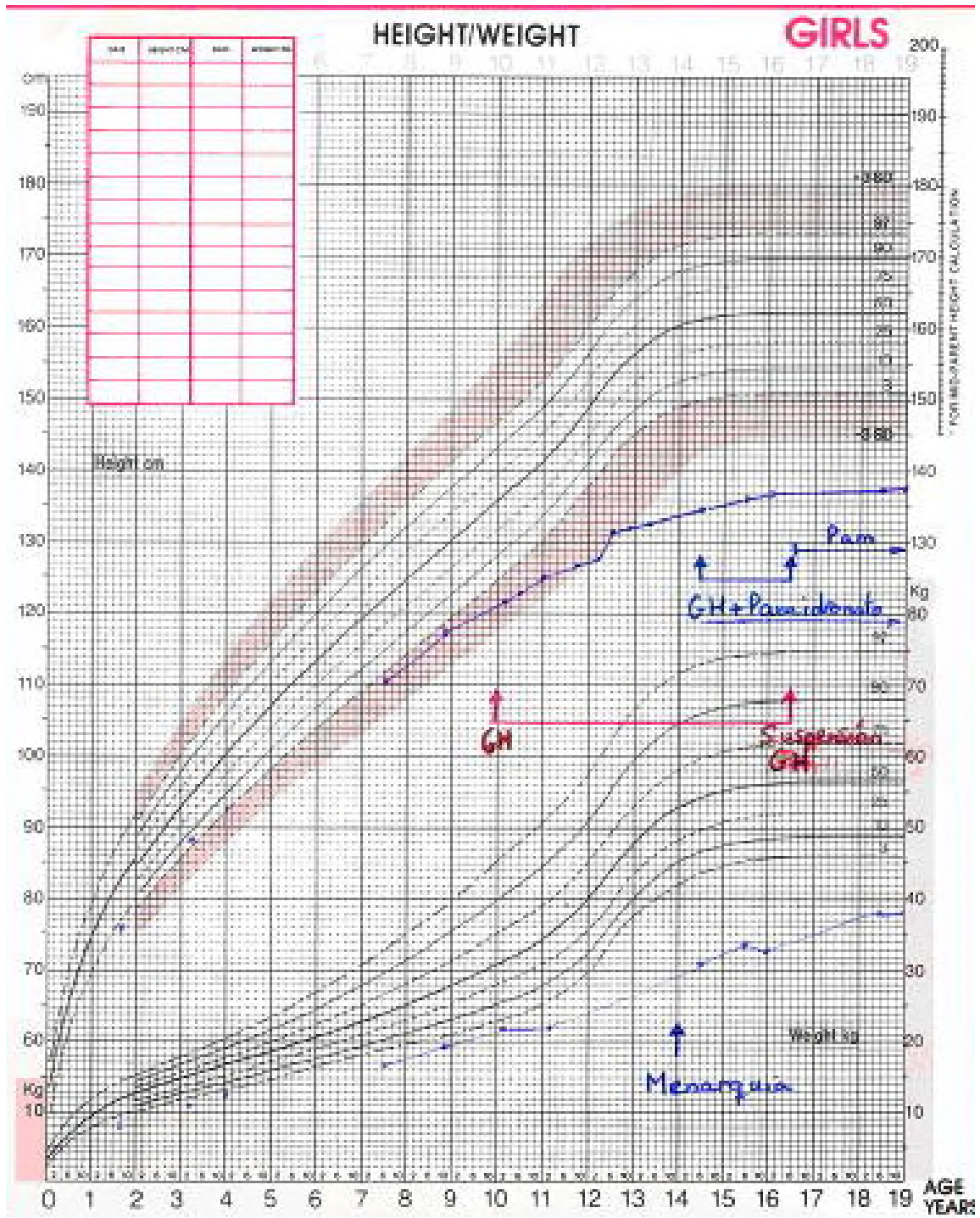


En la siguiente gráfica se observa la evolución del peso en DE:



Antes de comenzar el tratamiento con GH el peso está en -1,7 DE. Tras el tratamiento primero con GH y posteriormente combinado con Pamidronato, el peso en DE desciende hasta una DE al final del estudio de - 2,5. Los pesos, aunque por debajo de valores de la normalidad, han estado en DE por encima de los valores de las tallas, con un IMC al final del estudio de 20 % (que en DE para su edad y sexo corresponde a -0,4).

Gráfica de talla y peso



CASO 6

Paciente mujer de 21 años de edad en el momento del estudio, diagnosticada de OI tipo IV. Consulta a los 9 años y medio por osteoporosis, con dolores óseos muy importantes que originan una gran incapacidad para la realización de tareas cotidianas. Escasa ganancia pondero-estatural. No refieren fracturas ni deformidades óseas de extremidades, pero sí una importante cifosis dorsal. Presenta escleras azuladas y dentinogénesis imperfecta. Ante el hallazgo de una BMD lumbar de -4.11 DS en Z-score y una mala calidad de vida, se inicia tratamiento con hormona de crecimiento con 10 años y medio de edad.

Tras iniciar el tratamiento con GH la clínica mejoró notablemente con disminución e incluso desaparición de los dolores óseos y con una gran mejoría de la calidad de vida.

A pesar de la mejoría clínica, la densidad mineral ósea en columna lumbar no mejoró nada durante todo el tiempo de tratamiento con GH. Por lo que se inició tratamiento asociado con Pamidronato intravenoso a los 16,3 años de edad, habiendo estado previamente sólo con GH durante 5,6 años.

La GH se ha suspendido a una edad de 17,5 años, estando en total 6,83 años de tratamiento con GH y 1,17 años con tratamiento combinado de GH más Pamidronato.

Ha recibido 10 ciclos de Pamidronato al finalizar el estudio, durante un tiempo de 4,7 años.

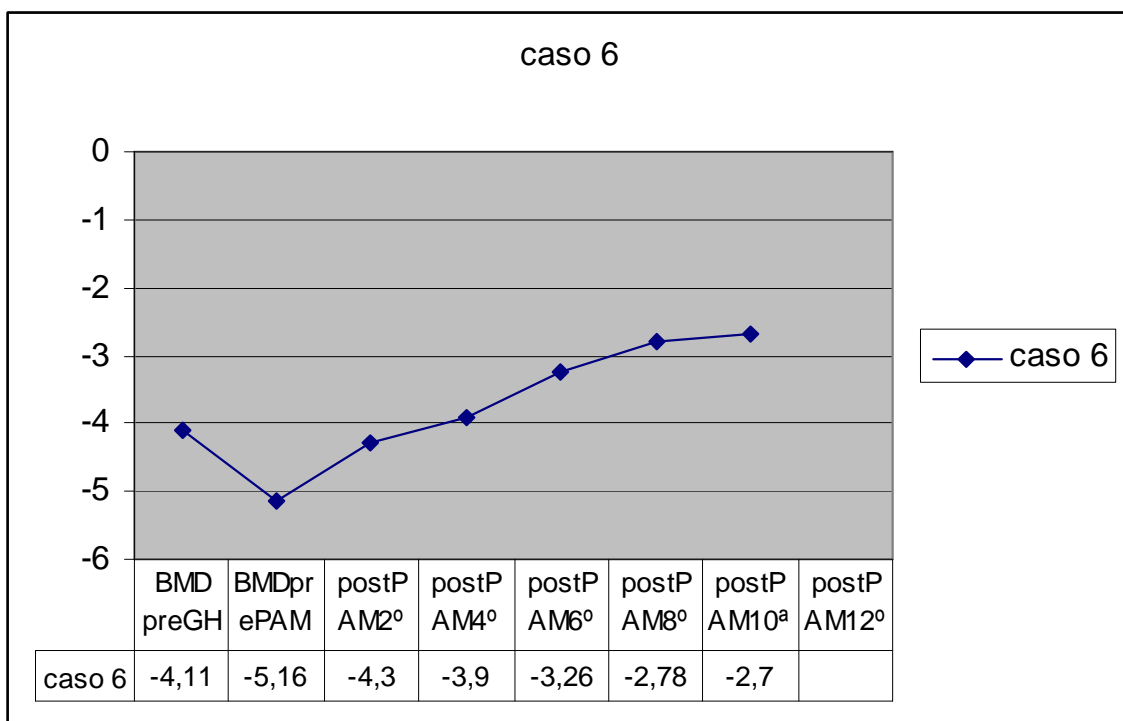
Durante el tratamiento intravenoso la paciente refiere que pasados los 3-4 meses del ciclo anterior comienza a presentar dolores generalizados, especialmente de las extremidades (brazos y piernas).

Este caso, como ya hemos comentado, fue diagnosticado de OI tipo IV por el gran dolor óseo crónico, la invalidez que ello le producía, la gran osteopenia, junto con la cifoescoliosis, laxitud ligamentosa y la presencia de escleras azuladas. No presentaba

antecedentes familiares de OI. Sin embargo llegados al final del estudio, la talla final ha sido excepcionalmente buena (de +0,3 DS). No sabemos si este hecho es por el tratamiento recibido o porque se trate de una forma más severa de OI tipo I.

Evolución de la densidad mineral ósea:

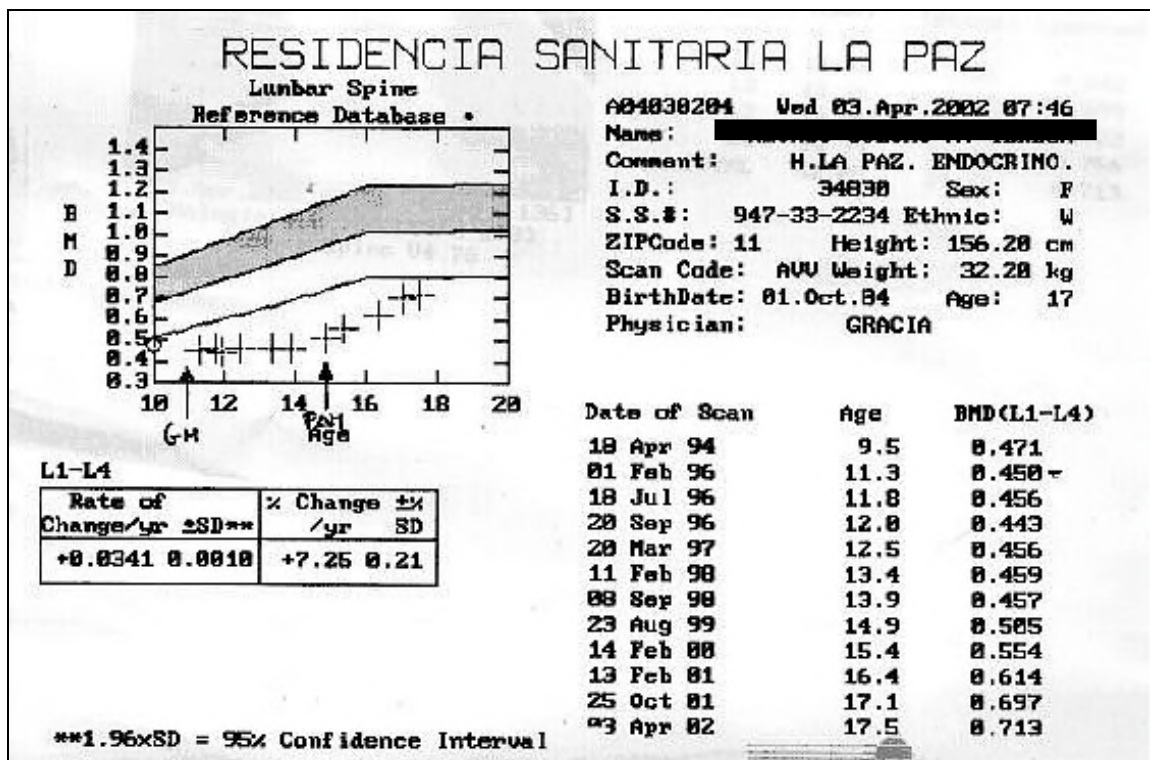
En la siguiente gráfica observamos la evolución de la BMD en el tiempo y tras los distintos tratamientos realizados:



Antes de comenzar el tratamiento con hormona de crecimiento la densidad mineral ósea lumbar se encuentra en -4,11 de Z-score y tras los 5,6 años de tratamiento exclusivo con GH ésta no sólo no mejora, sino que pasa a -5,16.

Ante estos hallazgos se asocia tratamiento con pamidronato intravenoso, observando una mejoría ya tras el 2º ciclo (Z-score de -4,3) que continua mejorando tras los sucesivos ciclos de pamidronato, siendo el último control de -2,7 tras el ciclo número 10.

En la siguiente figura, que es una representación de la evolución de las BMD a nivel lumbar mediante el densitómetro Hologic, podemos observar cómo mejora significativamente la BMD tras la introducción del Pamidronato intravenoso, hecho que no había ocurrido con el tratamiento exclusivo con GH.

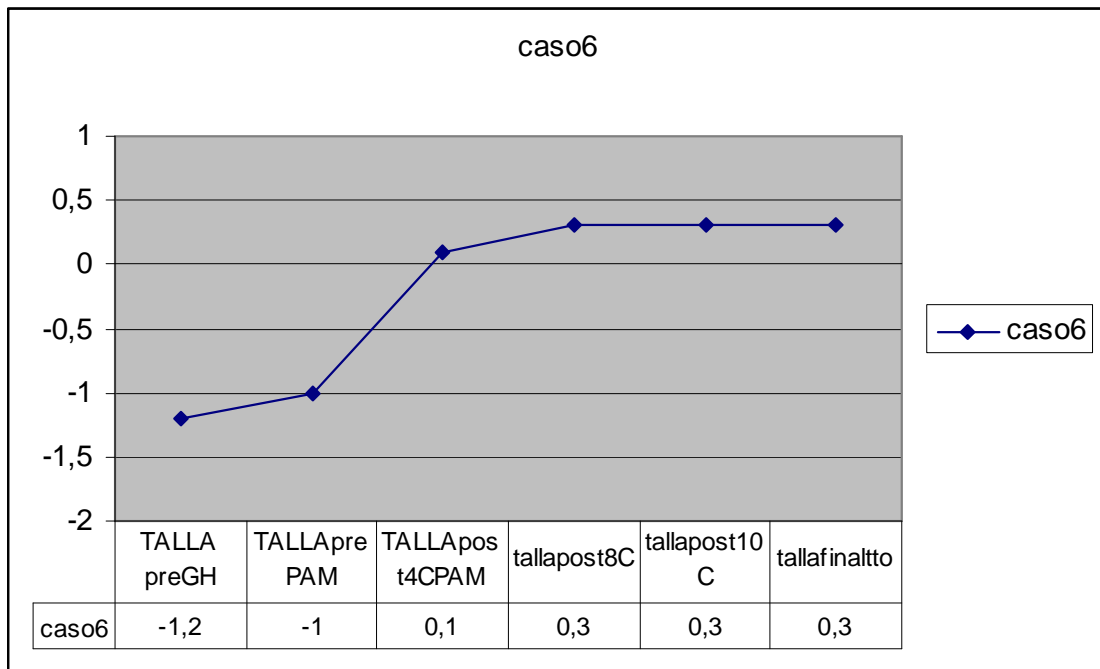


Datos antropométricos:

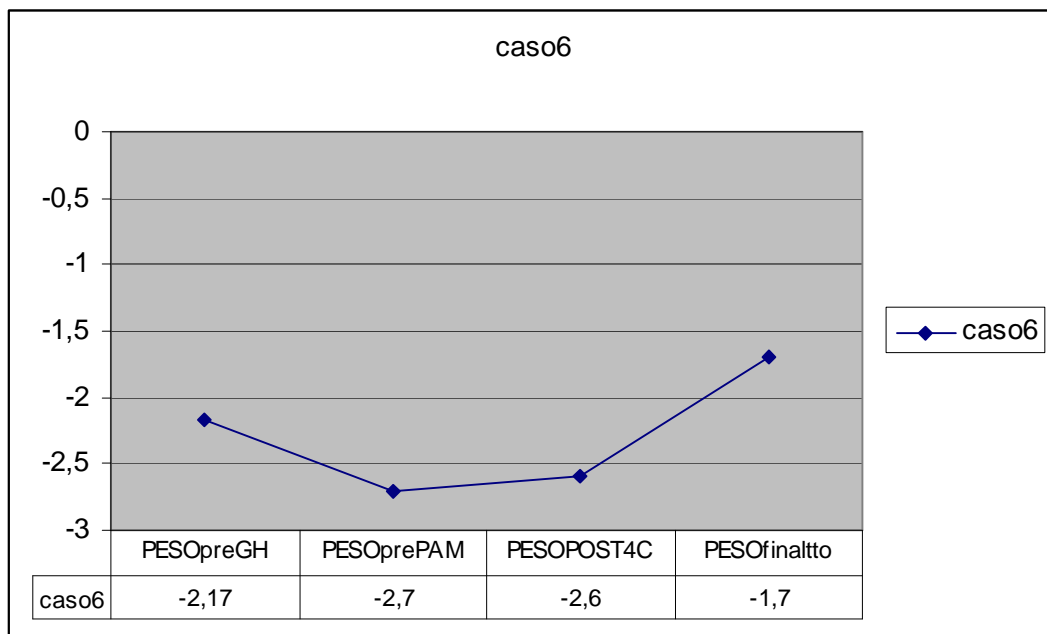
Antes de iniciar el tratamiento con GH la talla se encuentra en -1,2 DE, pasando a -1 DE tras los 5,6 años de tratamiento sólo con esta hormona. Al asociar Pamidronato la talla sigue mejorando, siendo de 0,1 DE tras el cuarto ciclo y de + 0,3 DE (con una talla adulta de 164 cm) al finalizar este estudio con 21 años de edad.

Su talla diana es de 154,5 +/- 5 cm.

En la siguiente gráfica se observa la evolución de la talla en DE:

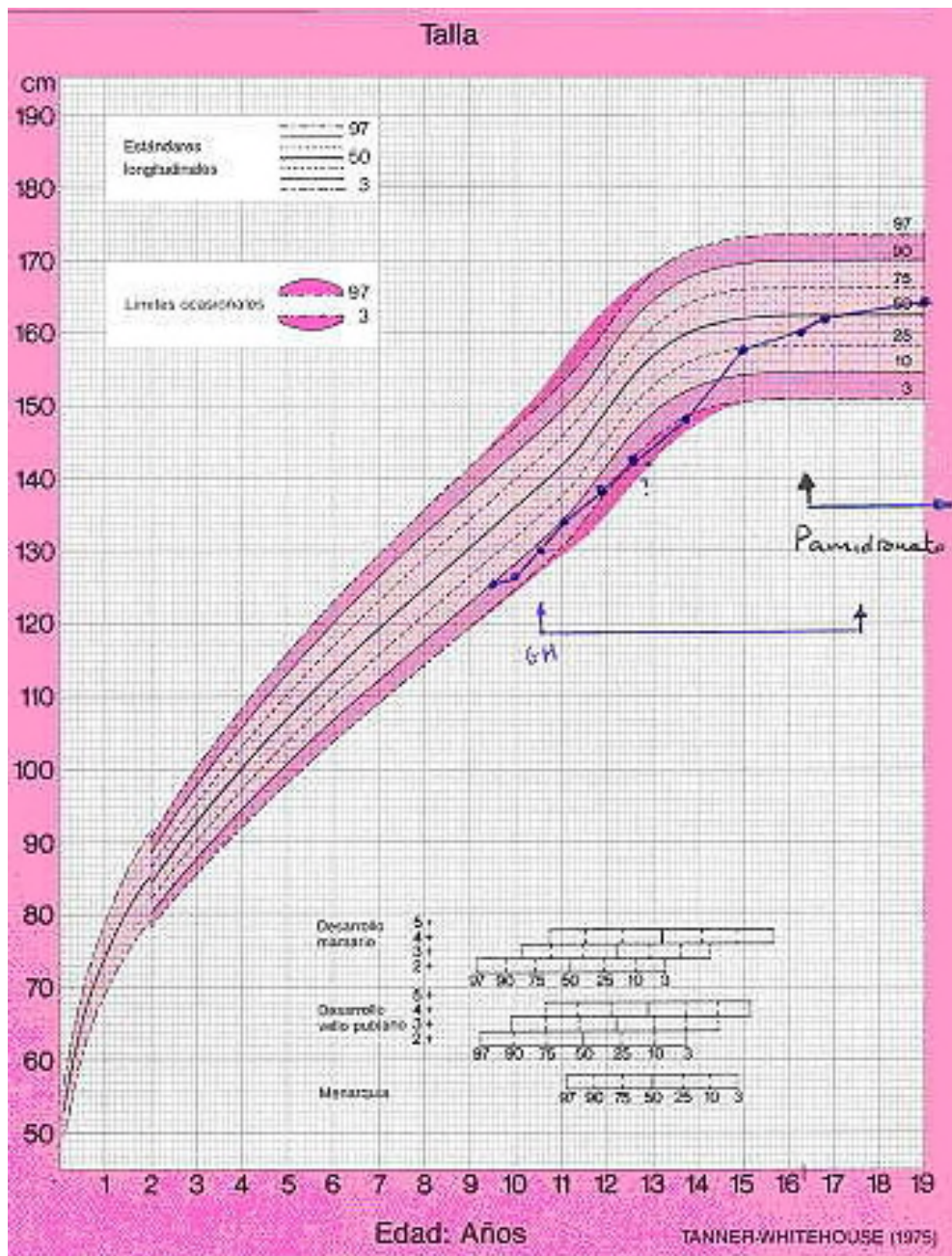


Evolución del peso en DE:



En esta paciente el peso ha estado por debajo de la talla, pasando de -2,1 DS al inicio del estudio a -2,7 tras el tratamiento con GH. Al final del estudio y con 21 años de edad el peso es de -1,7 DS, siendo el IMC de 16,7 % (que corresponde a -1,9 DS para su edad y sexo).

Gráfica de crecimiento



CASO 7

Paciente que al finalizar este estudio tiene 20 años y 4 meses de edad y está diagnosticada de OI tipo IV.

Consulta a la edad de 9 años por presentar desde siempre talla baja (- 3 DS), escleras azules, cifoescoliosis dorsal e hiperlordosis lumbar, con macrocefalia e hiperlaxitud articular. Cierre muy tardío de fontanelas (hacia los 3 años). En la RX de esqueleto se observa una importante osteoporosis, macrocefalia con huesos wormianos y aplastamiento vertebral dorsal y de 1ª lumbar. La primera fractura, que es del codo derecho, tiene lugar a los 3 años de edad. No presenta deformidades de extremidades superiores ni inferiores. Refiere dolores óseos frecuentes y regular estado general.

Ante la presencia de una gran osteoporosis se inicia tratamiento con GH a la edad de 11 años, tras lo cual presenta menos dolores óseos, mejor estado general y se encuentra más ágil. No presenta nuevas fracturas ni deformidades y la cifoescoliosis se estabiliza, incluso mejorando algo.

A los 2 años de iniciar el tratamiento con GH se observa hipercalciuria mayor de 4 mg/kg/día, por lo que se inicia tratamiento con hidroclorotiazidas, que se retiran al inicio del tratamiento con pamidronato (en total estuvo 2 años con tiazidas) por normalización de las mismas. Posteriormente no ha vuelto a presentar hipercalciuria.

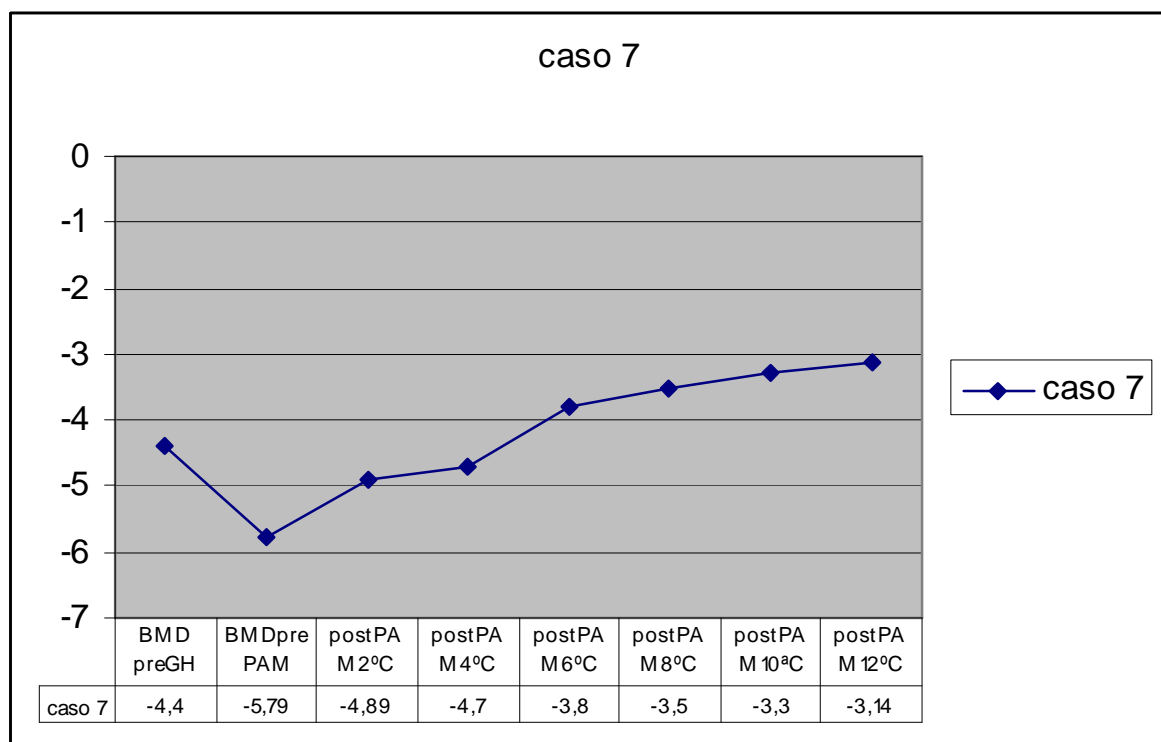
Sin embargo con el tratamiento con GH no mejora la densidad mineral ósea lumbar, motivo por el que se asocia tratamiento con Pamidronato intravenoso a la edad de 15,3 años, después de haber estado 4,3 años de tratamiento sólo con GH.

La GH se suspende a la edad de 16 años y 11 meses, tras un total de tratamiento con GH de casi 6 años y combinado de GH más pamidronato de 1 año y 7 meses. Al finalizar el estudio lleva 5 años de tratamiento con Pamidronato, en un total de 14 ciclos intravenosos. Al asociar Pamidronato se ha observado una mejoría significativa de la BMD, que no ha empeorado tras la retirada de la GH. Sigue con muy buen estado general, sin fracturas ni dolores óseos.

Edad de la menarquia a los 13 años y medio. Posteriormente ha presentado un hiperandrogenismo ovárico que requirió tratamiento con Diane 35 desde los 16 años y durante 3 años, con mejoría del cuadro clínico.

Evolución de la densidad mineral ósea:

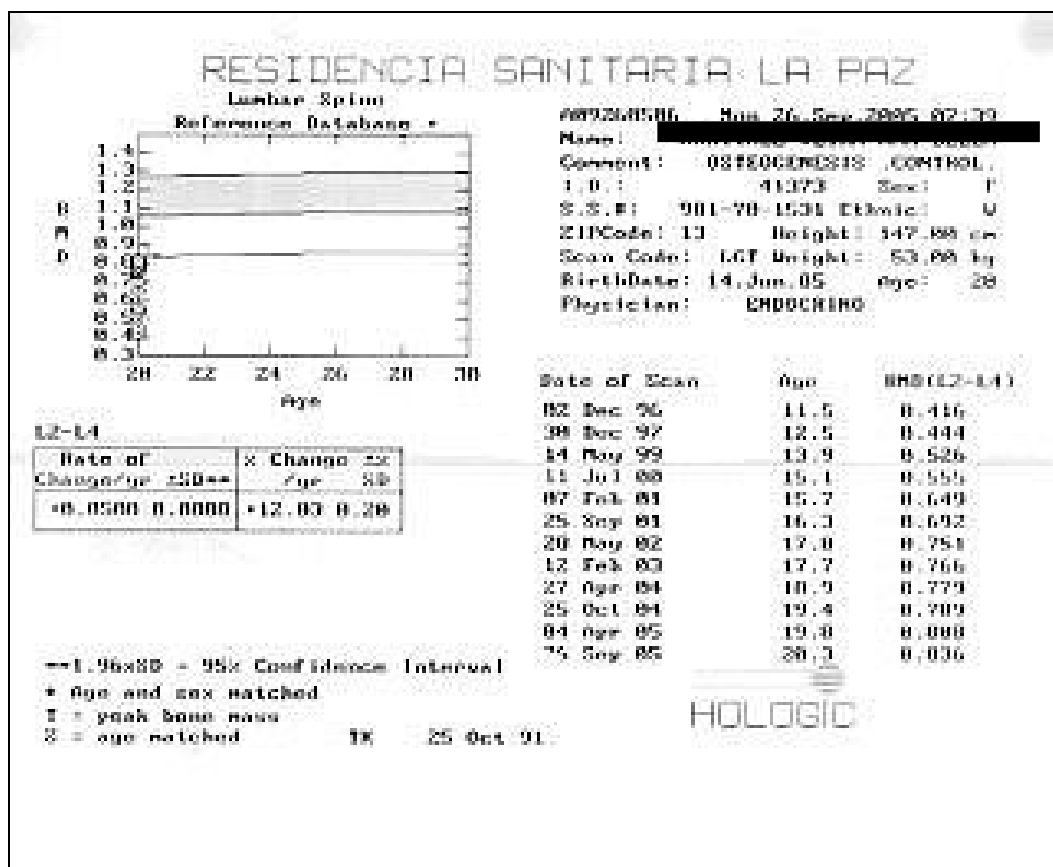
En la siguiente gráfica observamos la evolución de la BMD en el tiempo y tras los distintos tratamientos realizados:

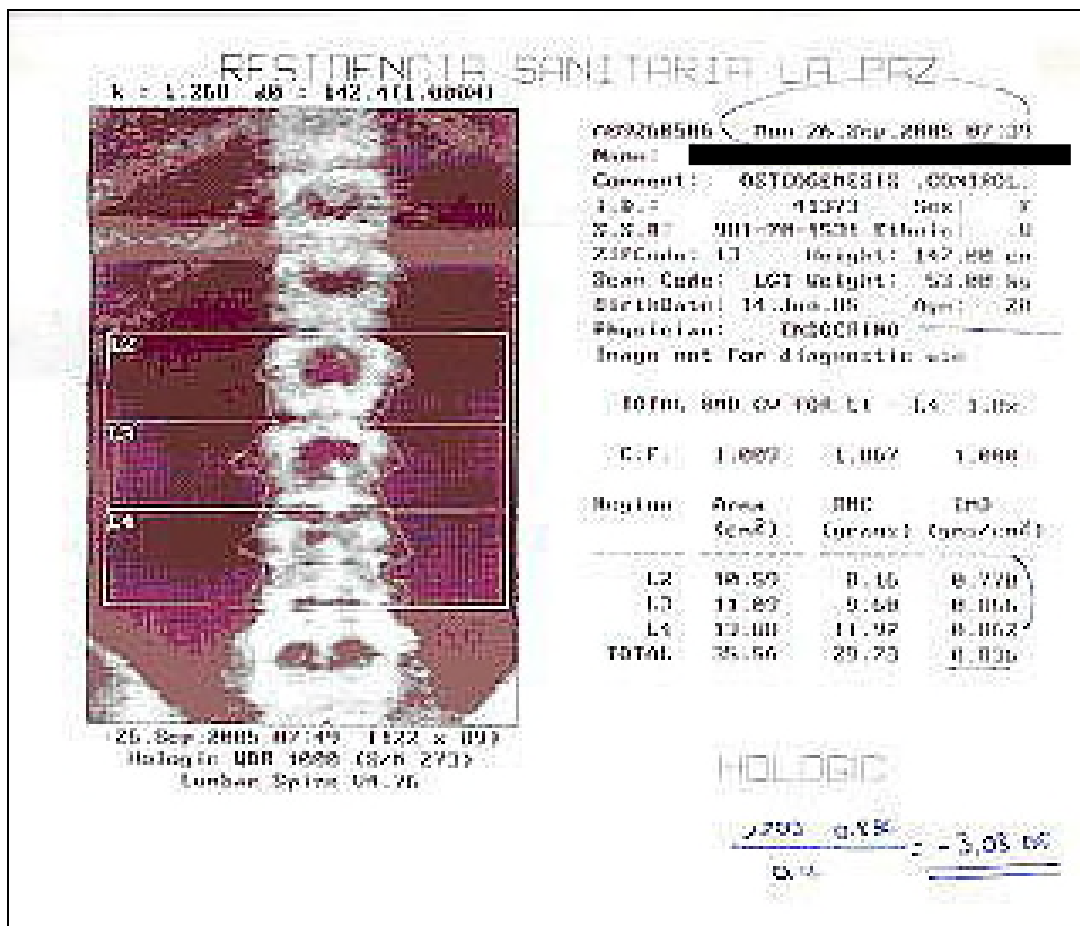


La BMD a nivel lumbar antes de iniciar el tratamiento con GH era de -4,4 en Z-Score y tras 4,3 años de tratamiento sólo con GH no sólo no mejora, sino que empeora hasta -5,79. Tras asociar tratamiento con Pamidronato intravenoso, la BMD va mejorando progresivamente, siendo de -4,89 tras el 2º ciclo y de -3,14 tras el ciclo nº 12 (y de -2,3 tras el ciclo nº 14, dato que no figura en el estudio porque fue un poco posterior al cierre del mismo).

Imágenes de la BMD mediante Hologic

Se puede apreciar la mejoría de las BMD con el tiempo y los distintos tratamientos, así como el enderezamiento de la columna vertebral y el aumento del área vertebral.

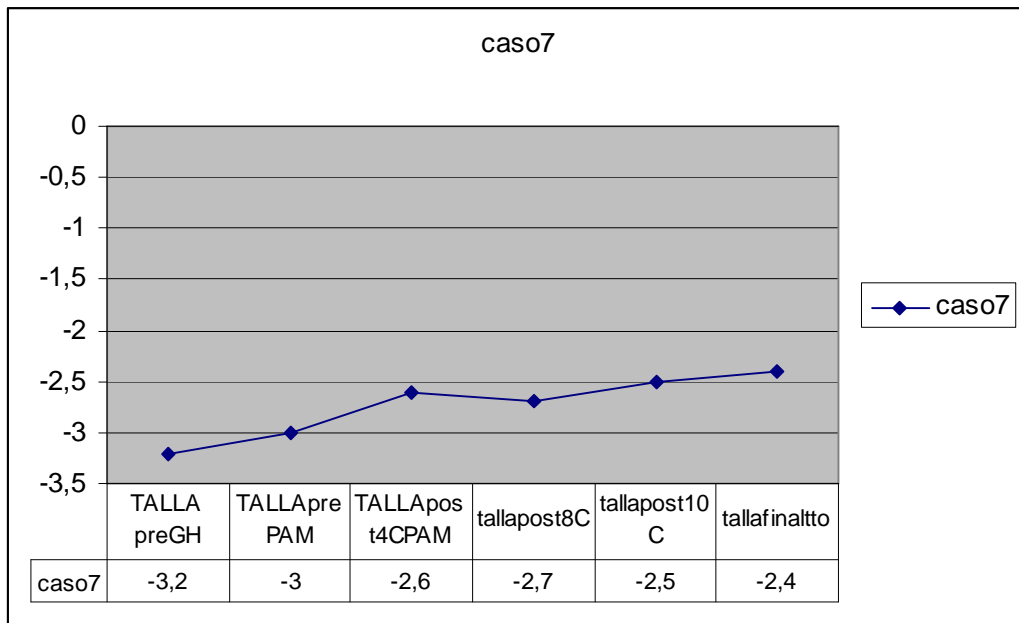




Datos antropométricos:

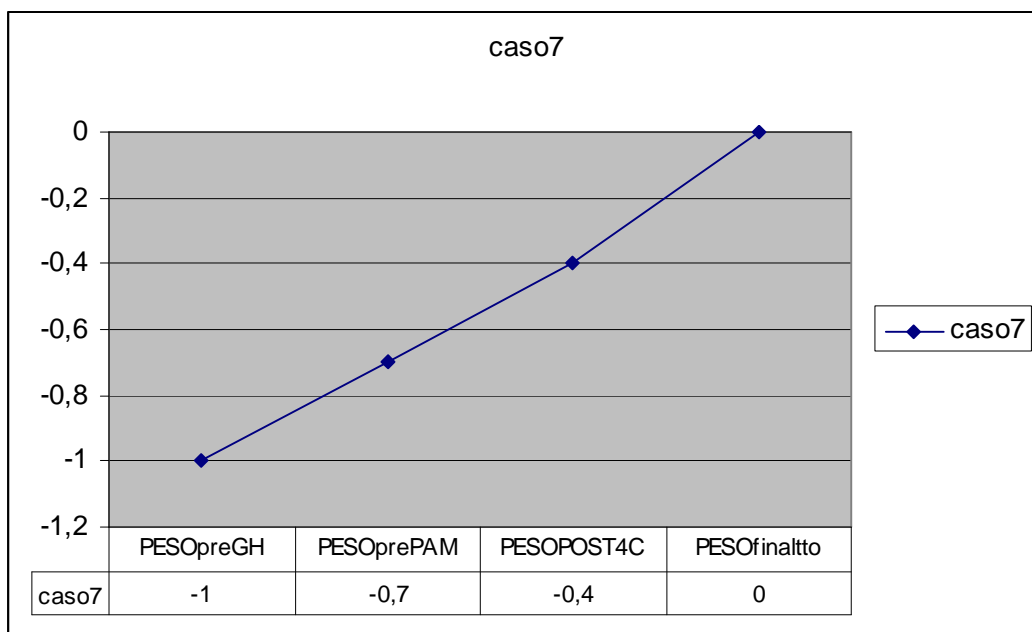
La talla de esta paciente antes de iniciar el tratamiento con GH es de -3,2 DE a los 11 años de edad, pasando tras 4,3 años de tratamiento exclusivo con GH a -3 DE. Al asociar Pamidronato la talla experimenta mejoría, siendo de -2,6 tras el 4º ciclo de Pamidronato y de -2,4 DE al finalizar el estudio con 20 años de edad (donde mide 147,5 cm). La talla diana es de 148 +/- 5 cm.

En la siguiente gráfica se observa la evolución de la talla en DS

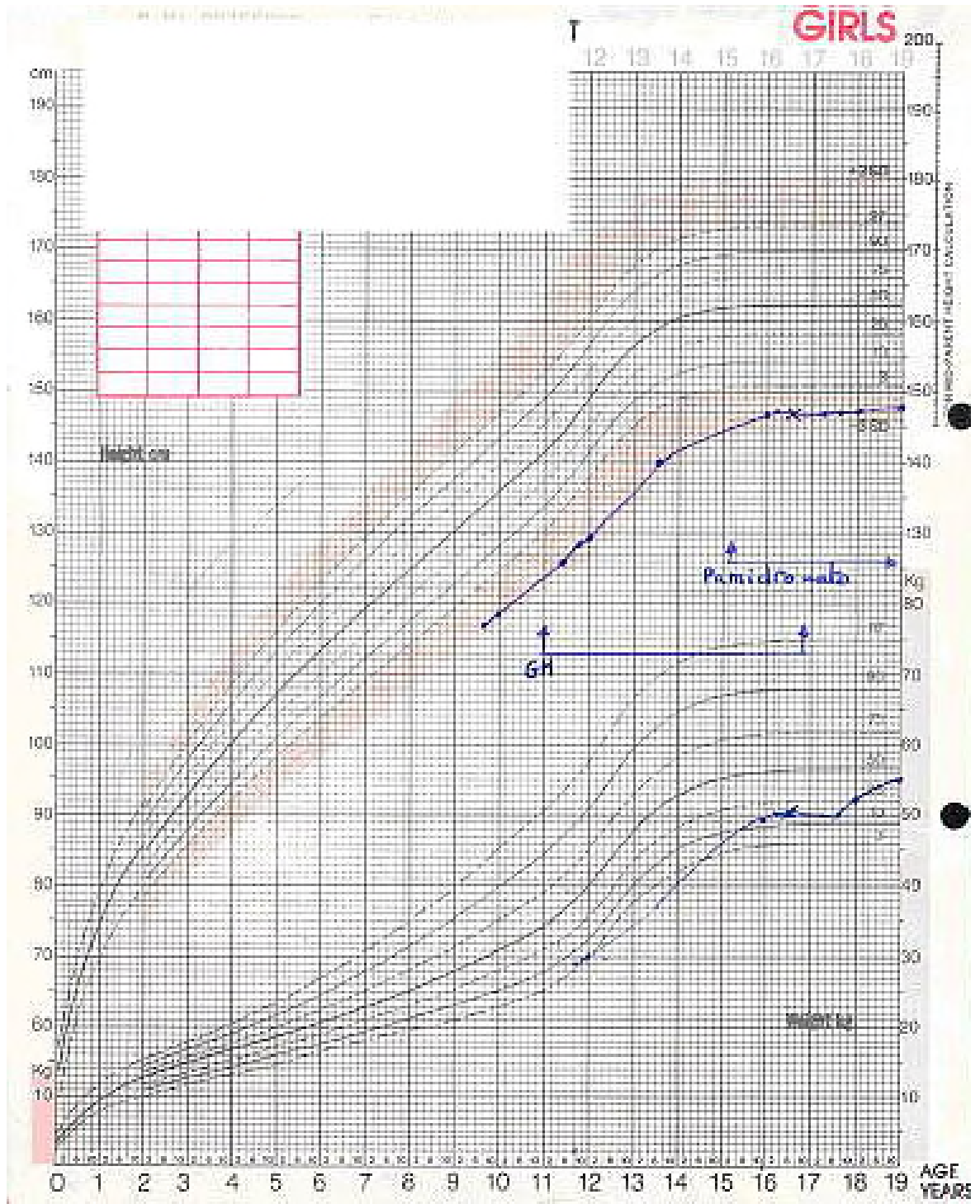


Evolución del peso en DE

Con relación al peso existe una ganancia mayor que la talla, dando lugar a una obesidad relativa. Antes del tratamiento con GH el peso está en -1 DS, tras la GH pasa a -0,7 DS y al finalizar el estudio es de 53 kg que corresponde a + 0 DS. Al final del estudio presenta un IMC de 24 %, que corresponde a +1,3 DS para edad y sexo.



Gráfica de crecimiento



CASO 8

Mujer de 20 años en el momento de finalizar el estudio, diagnosticada de OI tipo IV.

Consulta a los 10 años y 3 meses de vida por presentar fracturas muy frecuentes (más de 3 al año), necesitando usar muletas por aplastamiento vertebral. Presenta importantes dolores óseos generalizados. Tiene escleras azuladas y la dentición es normal. En la RX de esqueleto se observa una osteoporosis generalizada con deformidades de los huesos largos. Como antecedentes familiares destaca que la madre también presenta una forma de OI con deformidades esqueléticas graves, que le obliga a ir en sillas de ruedas.

Se inicia tratamiento con GH a los 10 años y medio de edad. En el primer año tras iniciar el tratamiento presenta una fractura de fémur izquierdo tras una caída, y fractura bilateral de tibia sin aparente esfuerzo, aunque ambas consolidan bien. Refiere más fuerza muscular, se cansa menos y está más contenta. Edad de la menarquía a los 12 años.

Con 15 años y 5 meses se asocia tratamiento con Pamidronato intravenoso en ciclos, habiendo estado previamente sólo con GH durante 4,7 años. Tras este tratamiento se encuentra, como en todos los casos anteriormente referidos, una mejoría significativa de la BMD a nivel lumbar, junto con una mejoría del estado general. Refiere una mayor fuerza muscular y menos dolores óseos, aunque estos vuelven a aparecer hacia los 4 meses de haber terminado el anterior ciclo de Pamidronato. La paciente dice que “necesita” los ciclos cada 4 meses para calmar los dolores óseos. Con 15 años y medio no necesita silla de ruedas para desplazarse (hecho que antes sí necesitaba) y realiza más ejercicio físico, sobre todo natación.

Se retira GH a los 16 años y medio, habiendo estado un total de años en tratamiento con GH de 5,87. La asociación de GH más Pamidronato ha durado 1,13 años y ha recibido un total de 8 ciclos intravenosos en el momento de finalizar el estudio, durante 4 años y medio

de tratamiento con Pamidronato. La paciente ha referido que a raíz de retirar el tratamiento con GH sí ha presentado más dolores óseos.

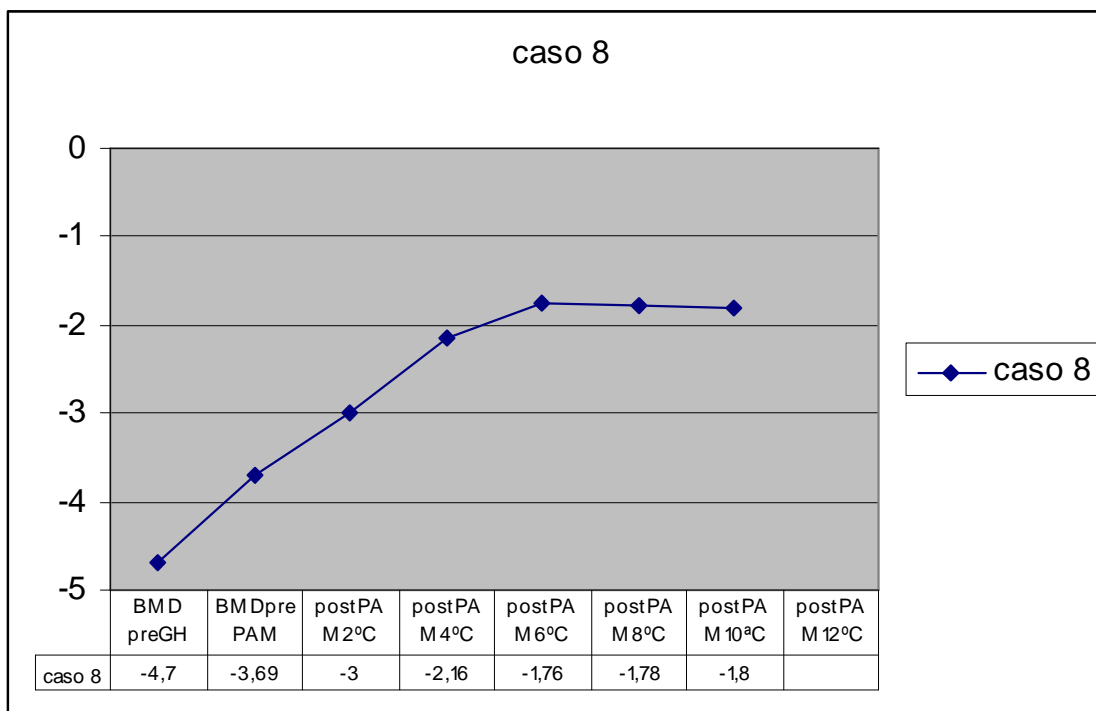
Después del 6º ciclo de Pamidronato intravenoso, y ante la gran mejoría de la densidad mineral ósea, se decide pasar a tratamiento oral con Alendronato semanal durante 4 meses. Sin embargo la evolución no fue tan satisfactoria, recrudeciéndose los dolores óseos y precisando reiniciar los ciclos con Pamidronato intravenoso, recibiendo dos ciclos más hasta el final de este estudio.

Esta paciente además ha presentado un trastorno mixto ansioso-depresivo, con rasgos de personalidad límite y con intento de autolisis, por lo que ha precisado tratamiento psiquiátrico y psicológico. También ha presentado un trastorno en el comportamiento de la alimentación, hecho que se observa en las gráficas de peso que exponemos más adelante, con grandes oscilaciones del mismo.

Después de haberle dado el alta en nuestro Servicio (dada la edad de la paciente), acude a nuestra consulta con 20 años de edad. Había recibido el 8º y último ciclo un año antes y no había ido a control en ningún Servicio de adultos. Se presenta con un hijo de 5 meses de edad, por lo que calculamos que se quedó embarazada después de haber recibido el último ciclo de Pamidronato. Este hecho no se ha referido con anterioridad en la literatura y tampoco se conocen los posibles efectos teratogénicos de este fármaco. Sin embargo el bebé ha nacido completamente normal, y no está afecto de OI.

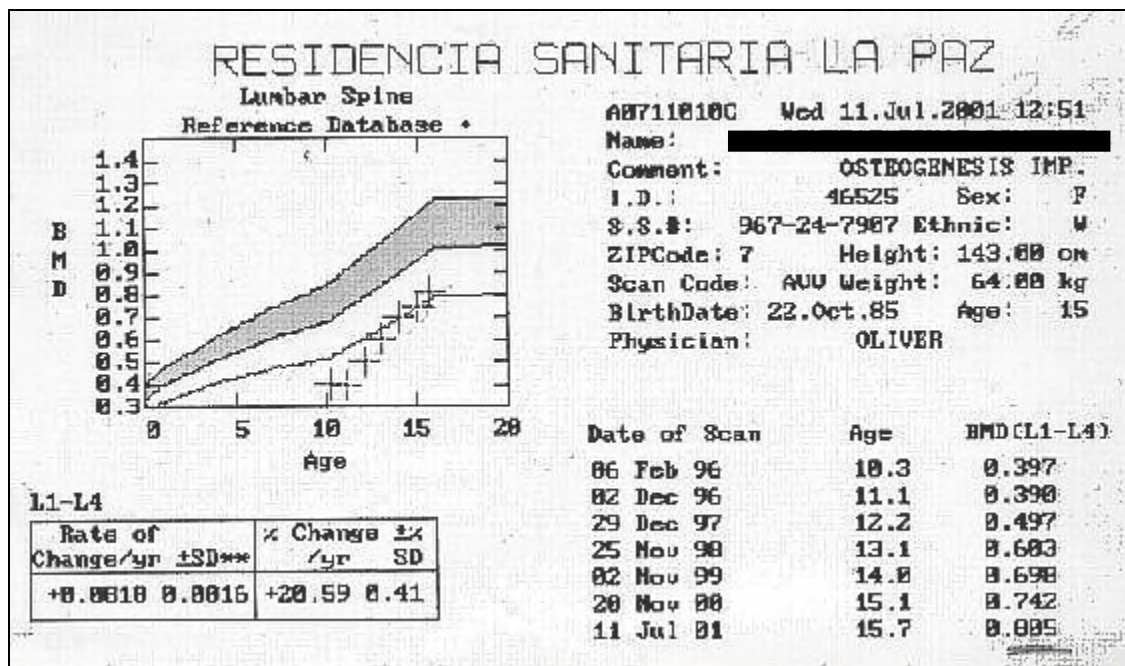
Evolución de la densidad mineral ósea:

En la siguiente gráfica observamos la evolución de la BMD en el tiempo y tras los distintos tratamientos realizados:



Antes de iniciarse el tratamiento con GH la BMD lumbar en Z-score es de -4,7. Tras 4 años y 8 meses de tratamiento con GH ésta pasa a -3,69 y posteriormente al asociarse Pamidronato, va mejorando de manera significativa pasando de -3 tras el 2º ciclo a -1,76 tras el ciclo nº 6. Posteriormente recibió tratamiento oral, pero al empeorar la clínica, recibió de nuevo otros dos ciclos de pamidronato, siendo la BMD tras el 8º ciclo de -1,8

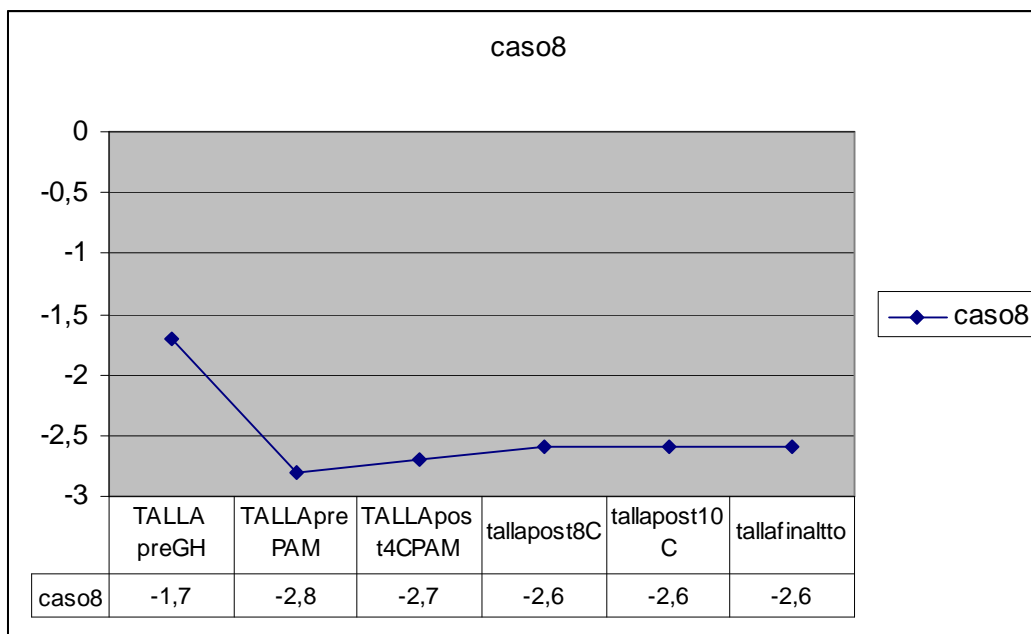
En el siguiente gráfico podemos observar la evolución favorable de la BMD lumbar tras iniciar el tratamiento, tanto con GH como al asociar Pamidronato.



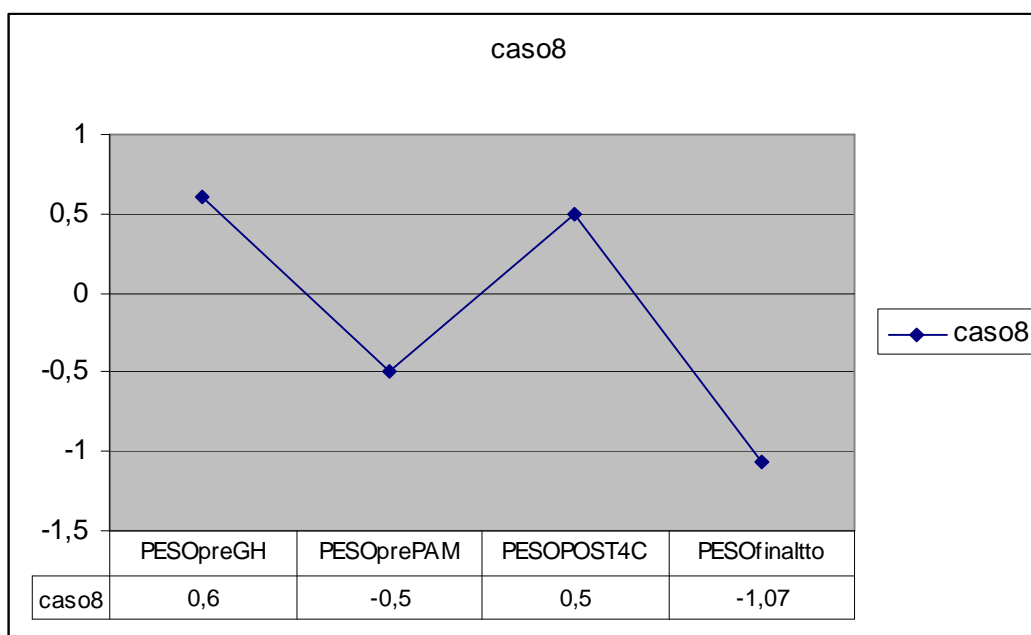
Datos antropométricos:

Antes de iniciarse el tratamiento con GH la talla está en -1,7 DE, y tras 4,7 años de tratamiento sólo con GH ésta pasa a -2,8 DE. Posteriormente la talla no mejora significativamente, presentando una talla al final del estudio de 146,5 cm (-2,6 DE) a los 19 años de edad. Esta talla está en -2,6 DE para su edad y sexo, pero por encima de su talla diana que es de 137,5 +/- 5 cm.

En la siguiente gráfica se observa la evolución de la talla en DE.



Evolución del peso en DE:



En cuanto al peso observamos oscilaciones notables, como corresponde al trastorno en el comportamiento de la alimentación. Antes de iniciar el tratamiento con GH el peso está en + 0,6 DE, pasando tras el tratamiento sólo con GH a -0,5. Tras asociar Pamidronato

CASO 9

Niña de 7 años de edad en el momento de finalizar el estudio, diagnosticada de OI tipo III muy severa al momento del nacimiento. Prenatalmente se observó por ecografías un gran acortamiento de extremidades superiores e inferiores, disminución de la densidad ósea, así como fracturas intraútero. Al nacer presenta fracturas patológicas en costillas y miembros inferiores, gran deformidad de huesos largos de miembros superiores e inferiores, con acortamiento y gran incurvación de los mismos. Macrocefalia, cabeza triangular, fontanelas amplias y escleras azules. Pectum excavatum y tórax corto (ver imágenes en Figura 29). Embarazo a término con peso al nacer de 2,900 gramos, longitud de 36 cm (< P10) y perímetro cefálico de 33,5 cm (P50).

En RX de esqueleto se observa una osteoporosis intensa, fracturas patológicas múltiples en costillas y miembros inferiores en distintas fases de consolidación, macrocefalia con cráneo en “trébol” y huesos wormianos.



Figura 29: Foto tomada al año de vida donde se observan todas las alteraciones anteriormente descritas.

En el primer año de vida presenta 7 fracturas patológicas (en brazos y piernas), con mala calidad de vida. Cuando aparecen los primeros dientes estos presentan dentinogénesis imperfecta. La densitometría ósea lumbar es muy patológica, sin poderse captar casi densidad mineral ósea.

Por todos estos motivos se inicia a los 21 meses de vida, tratamiento combinado de GH más Pamidronato, recibiendo a la vez ambos tipos de tratamientos.

Tras el tratamiento combinado la paciente experimenta gran mejoría clínica, y lo primero que llama la atención es que está menos irritable, ha dejado de llorar continuamente y está cada vez más activa y más contenta. Ha presentado alguna fractura (pero menos de 2-3 al año) siempre en relación al aumento de actividad y caídas. A los tres años de edad, aunque todavía no anda sola sí se arrastra y se mueva con un andador especial. Las deformidades han permanecido estables, con fémures, tibias y húmeros incurvados.

En el momento de finalizar el estudio, con 7 años de edad, no se ha realizado todavía cirugía correctora de las deformidades pero a pesar de esto empieza a mantenerse de pie y a dar pasos con ayuda, como podemos observar en la figuras 29 y 30. Está pendiente de la realización de osteotomías correctoras y clavos intramedulares inicialmente en fémures.

En el momento del estudio la paciente lleva un total de 5,3 años de tratamiento tanto de GH como de Pamidronato, habiendo recibido 16 ciclos intravenosos de este último, sin haberse suspendido todavía el tratamiento con GH.



Figura 30: foto de la paciente donde se puede apreciar el gran acortamiento y deformidades de las extremidades inferiores, la macrocránea y el aspecto general de esta paciente con siete años de edad.



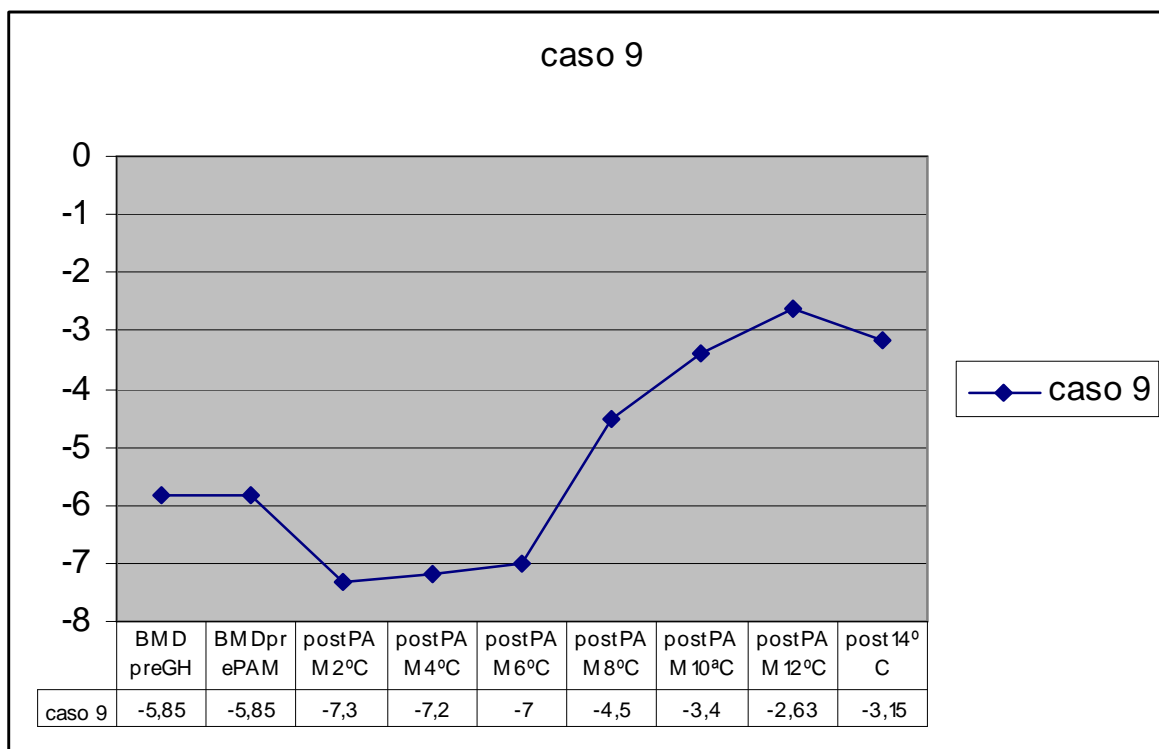
Figura 31: foto de la misma paciente deambulando con ayuda.



Figura 32: Radiografía correspondiente a esta paciente donde se puede apreciar las grandes deformidades óseas, una fractura de húmero y las líneas parametáfisarias densas correspondientes a cada uno de los ciclos de Pamidronato.

Evolución de la densidad mineral ósea:

En la siguiente gráfica observamos la evolución de la BMD en el tiempo y tras los distintos tratamientos realizados:



Antes de iniciarse el tratamiento con GH más Pamidronato presenta una densidad mineral ósea muy patológica con una Z-score en L2-L4 de -5,85, estando en alguna DEXA realizada posteriormente incluso peor, como se muestra en la gráfica. No empieza a mejorar hasta el 8º ciclo de tratamiento, en el que presenta una Z-score de - 4,5. Posteriormente tras el ciclo número 10 la Z-score es de -3,4 y la última, tras el ciclo número doce de -2,6, aunque después del ciclo número 16 ha vuelto a descender, siendo de la Z-score al final del estudio de -3,15.

En las siguientes imágenes de DEXA podemos observar cómo antes del tratamiento la densidad mineral ósea está muy descendida y la columna lumbar se encuentra incurvada y con vértebras aplastadas. Tras el tratamiento combinado se observa un enderezamiento de la columna con incremento importante de la densidad mineral.

RESIDENCIA SANITARIA LA PAZ

011150204 Fri 15, Nov 2002 09:07

Name: [REDACTED]

Comment: OSTEOPOROSIS IMPERFECTA

I.D.#: 1139943 Sex: F

S.S.#: 921-15-8022 Ethnic: W

ZIPCode: 2 Height: 73.00 cm

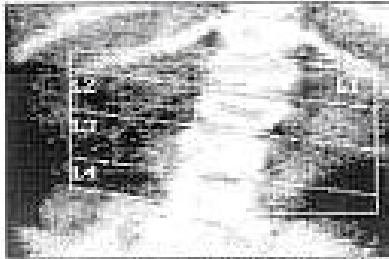
Scan Code: HFR Weight: 10.00 kg

BirthDate: 13-Oct-90 Age: 1

Physician: LOPEZ VALERO

Image not for diagnostic use

k = 1.230 AB = 157.9(1.0000)



15, Nov 2002 09:12 1103 x 593
Hologic QDR 1000 (275 273)
Lumbar Spine 04.7%

TOTAL BMD CV FOR L1 - L4 1.6%

C.F. 1.009 1.007 1.000

Region	Area (cm ²)	BMC (grams)	BMD (gms/cm ³)
L1	3.55	0.71	0.201
L2	3.88	0.81	0.213
L3	3.09	1.24	0.418
L4	2.72	1.00	0.378
TOTAL	14.03	3.79	0.278

0.504

HOLOGIC

RESIDENCIA SANITARIA LA PAZ

00309404 Tue 07, Nov 2004 09:00

Name: [REDACTED]

Comment: OSTEOPOROSIS IMPERFECTA

I.D.#: 1139943 Sex: F

S.S.#: 921-15-8022 Ethnic: W

ZIPCode: 4 Height: 72.00 cm

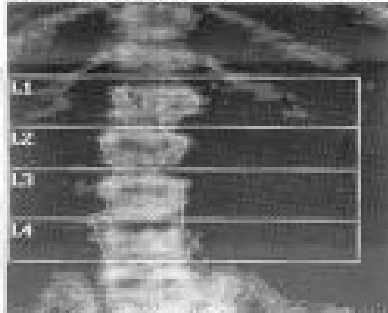
Scan Code: LOT Weight: 10.00 kg

BirthDate: 13-Oct-90 Age: 14

Physician: LOPEZ VALERO

Image not for diagnostic use

k = 1.266 AB = 150.1(1.0000)



07, Nov 2004 09:16 1119 x 671
Hologic QDR 1000 (375 273)
Lumbar Spine 04.7%

TOTAL BMD CV FOR L1 - L4 1.6%

C.F. 1.009 1.007 1.000

Region	Area (cm ²)	BMC (grams)	BMD (gms/cm ³)
L1	2.78	0.98	0.352
L2	3.55	1.32	0.375
L3	4.58	2.16	0.479
L4	4.61	2.01	0.437
TOTAL	15.52	6.39	0.416

0.029

HOLOGIC

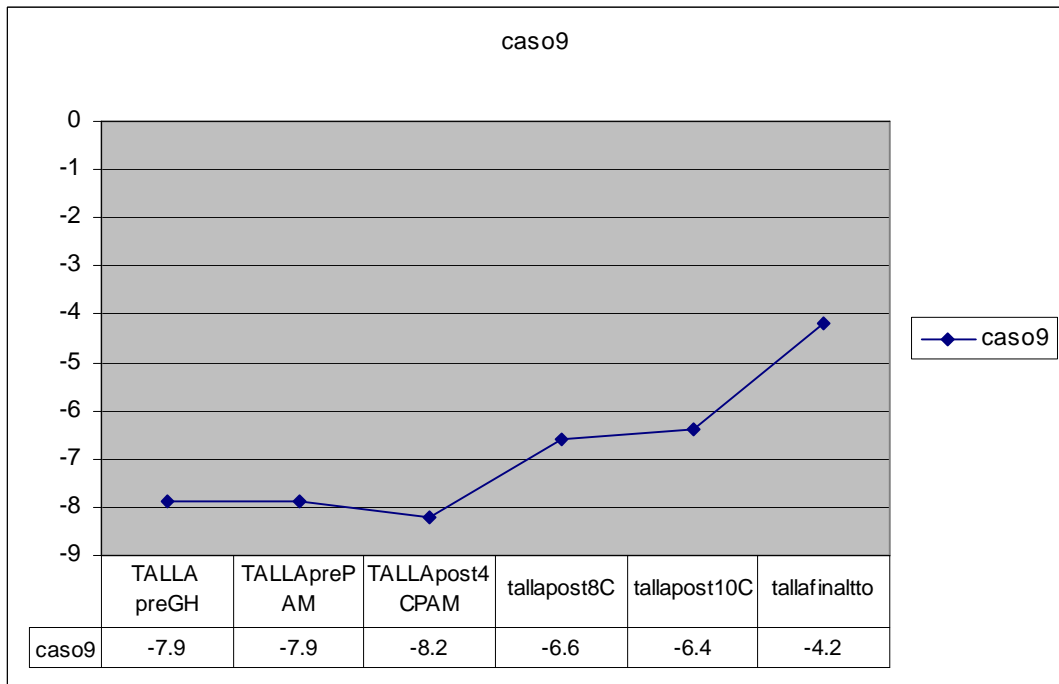
-263

Datos antropométricos:

Antes de iniciar el tratamiento combinado con GH más pamidronato la talla en esta paciente, como corresponde a una forma muy severa de OI, se encontraba muy por debajo de los valores normales para su edad y sexo, en $-7,9$ DE. Al principio esta talla no mejora, encontrándose después del 4º ciclo de Pamidronato en $-8,2$ DE. Después del ciclo número 8 y número 10 está en $-6,6$ y $-6,4$ DE respectivamente. Al final del ciclo nº 16, la paciente con 6 años y 10 meses tiene una talla de 97 cm (en $-4,2$ DE). Es decir, aunque sigue muy por debajo de los valores normales de referencia, ha experimentado una mejoría importante de la velocidad de crecimiento. Suponemos que tras la cirugía correctora de las deformidades de extremidades, la talla mejorará aún más.

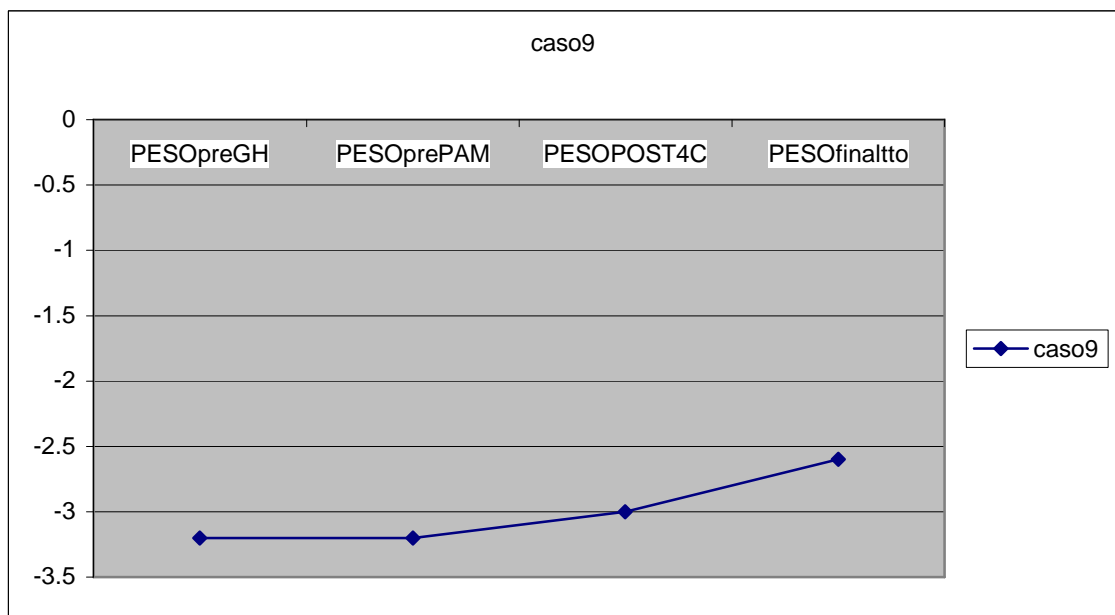
Su talla diana es de 159 ± 5 cm.

En la siguiente gráfica se observa la evolución de la talla en DE:

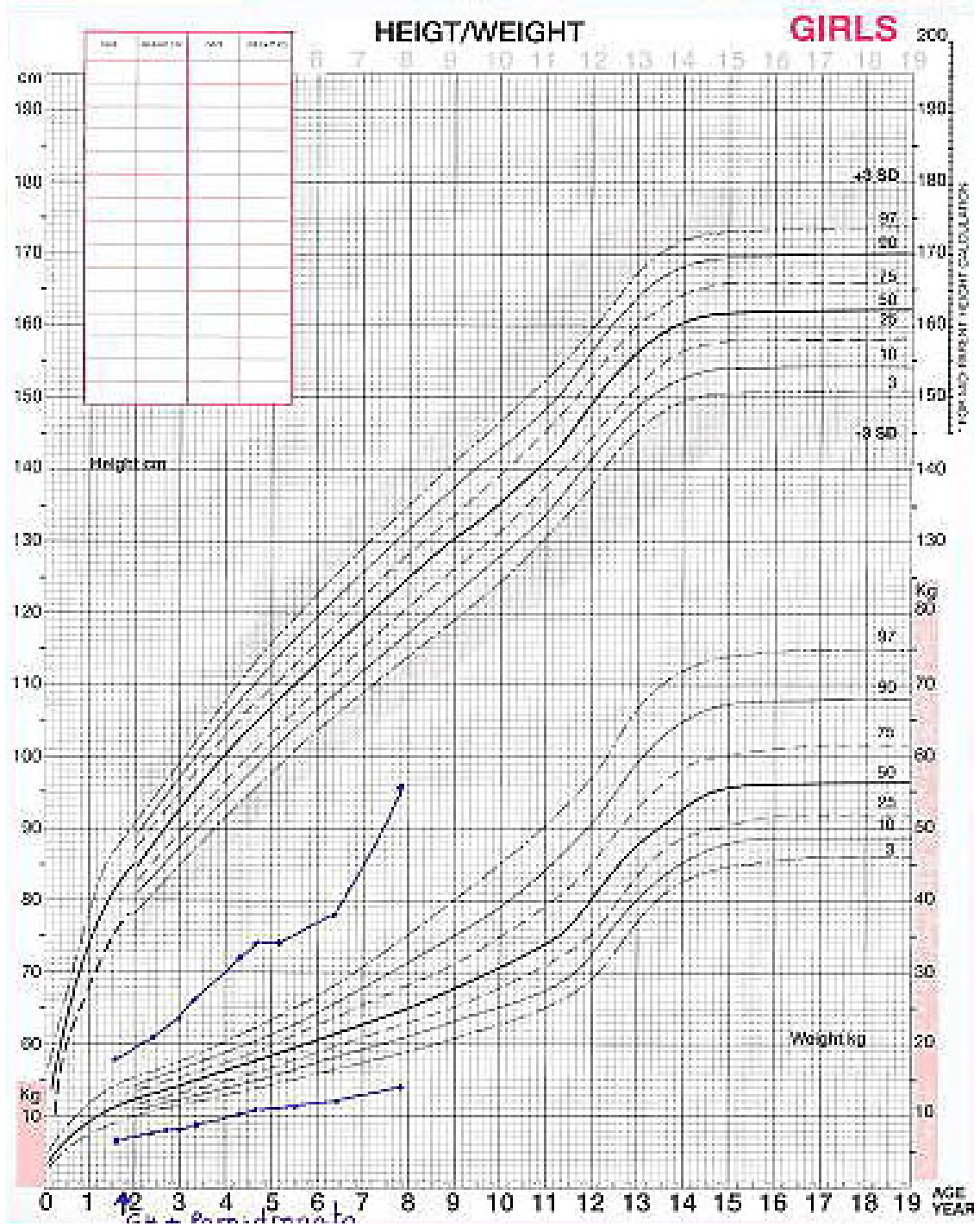


Evolución del peso en DE:

El peso también se encuentra muy por debajo de los valores normales de referencia, pero no tanto como lo está la talla. El IMC al final del estudio es de 13,5 %, que corresponde a -1,4 DS para su edad y sexo.



Gráfica de talla y peso



CASO 10

Varón de 8 años y medio de edad en el momento del estudio, diagnosticado de OI tipo III en periodo neonatal, presentando desde el nacimiento deformidades de miembros y múltiples fracturas de repetición. Ingresó a los 11 días de vida con fractura cerrada de húmero izquierdo, fractura cerrada de fémur derecho, fractura cerrada de clavícula derecha y fractura cerrada de cuatro costillas. En la RX de esqueleto en ese momento se observa osteopenia intensa, incurvación de tibia, peroné, cúbito y radio, así como abundantes huesos wormianos. Presenta macrocefalia, escleras azules, dentinogénesis imperfecta y tórax en quilla. A los 2 años de vida presenta una fractura de fémur izquierdo.

Se inicia tratamiento con GH biosintética a los 2 años y 1 mes de edad (a una dosis de 0,5 UI/kg/semana), presentando posteriormente una mejoría clínica importante, con más fuerza muscular, mejor estado general y menos fracturas, consolidando éstas mejor.

A los 3 años y 6 meses se realizan osteotomías correctoras de ambas tibias y 6 meses después de ambos fémures. Con casi 4 años de edad inicia la marcha sin apoyo.

Se inicia tratamiento combinado con Pamidronato intravenoso a los 4 años de edad, después de haber estado con GH previamente 2 años. Después del 4º ciclo de Pamidronato experimenta una mejoría clínica espectacular, haciendo carreras con otros niños, saltos, montando en triciclo con normalidad y caminando bien sin apoyo. Incluso sufre varias caídas y no experimenta fracturas. No refiere dolores óseos. Notan más fuerza muscular y se cansa menos.

Se mantiene tratamiento combinado de pamidronato con GH durante 2,74 años, suspendiéndose la GH a los 6 años y 8 meses de edad, después del 9º ciclo de Pamidronato y después de 4,68 años en total de tratamiento con GH. La GH se suspende por sospecha de un cuadro de hipertensión intracraneal benigna, que no se confirma posteriormente.

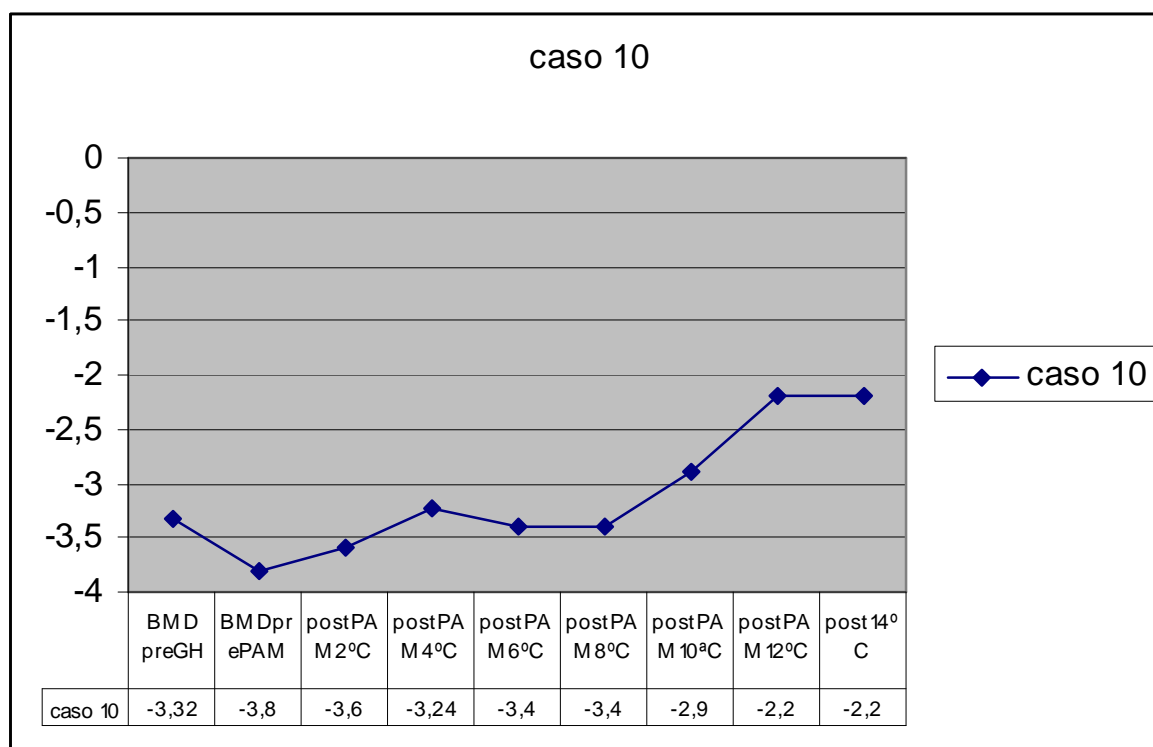
Después de la suspensión de la GH no ha habido empeoramiento de la clínica en ningún momento, ni empeoramiento de la densidad mineral ósea. Sin embargo la retirada de GH sí

ha supuesto una disminución en la velocidad de crecimiento como comentaremos más adelante.

Ha recibido en total 14 ciclos de Pamidronato en el momento del estudio, en el que con 8 años y medio de edad, está en estadio prepuberal (Tanner I).

Evolución de la densidad mineral ósea:

En la siguiente gráfica observamos la evolución de la BMD en el tiempo y tras los distintos tratamientos realizados:



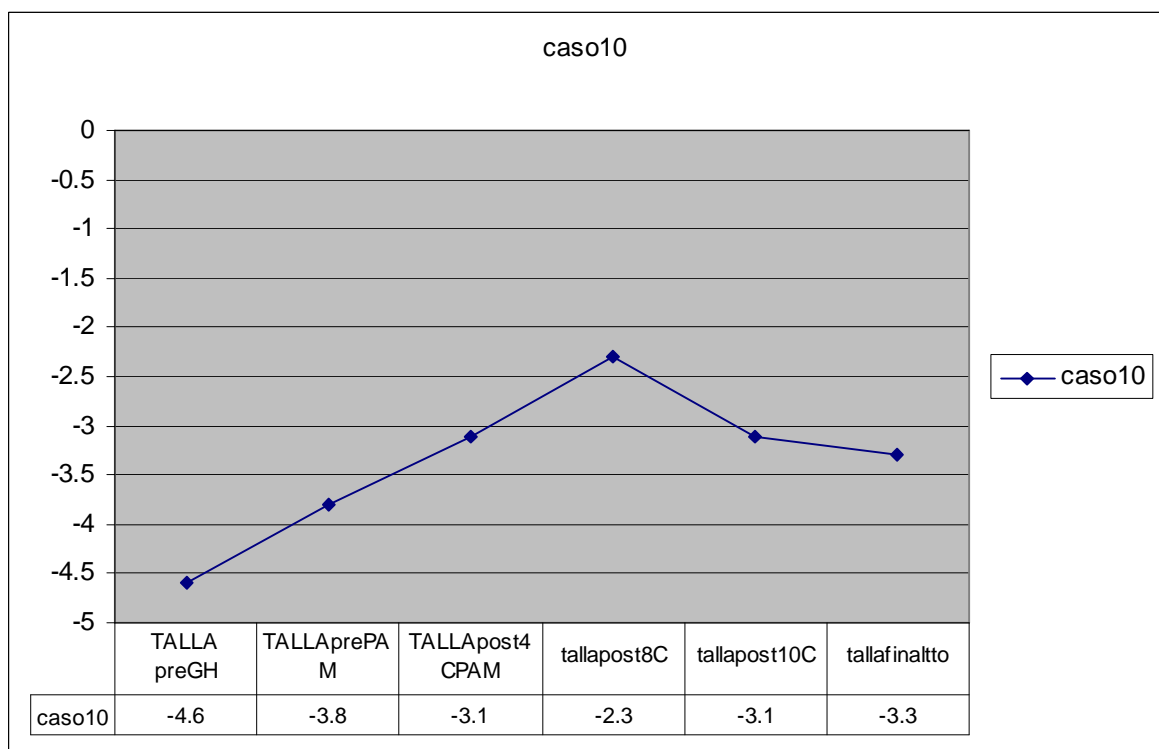
Antes de iniciarse el tratamiento con GH presenta una densidad mineral ósea en L2-L4 expresada en Z-score de -3,32 pasando a -3,8 antes de iniciarse el Pamidronato y después de 2 años de tratamiento con GH. Después del 2º ciclo de Pamidronato tiene una Z-score de -3,6 que mejora progresivamente tras los sucesivos ciclos. Tras el 8º ciclo y antes de

suspender la GH presenta una Z-score de -3,4, evolucionando posteriormente a -2,9 y -2,2 tras los ciclos n° 10 y n° 14 respectivamente, es decir, con una mejoría significativa con el tratamiento con Pamidronato intravenoso.

Datos antropométricos

Antes de iniciarse el tratamiento con GH presenta una talla en -4,6 DE. Tras dos años de tratamiento con GH y antes de iniciarse el Pamidronato, la talla está en -3,8 DE y después de los 14 ciclos de Pamidronato y a los 8 años y 4 meses de edad presenta una talla de 109 cm (-3,3 DE) y un peso de 19,2 kg (en -1,7 DE). Su IMC en ese momento es de 16 % que corresponde a -1 DE para su edad y sexo. La talla diana es de 177,5 +/- 5 cm.

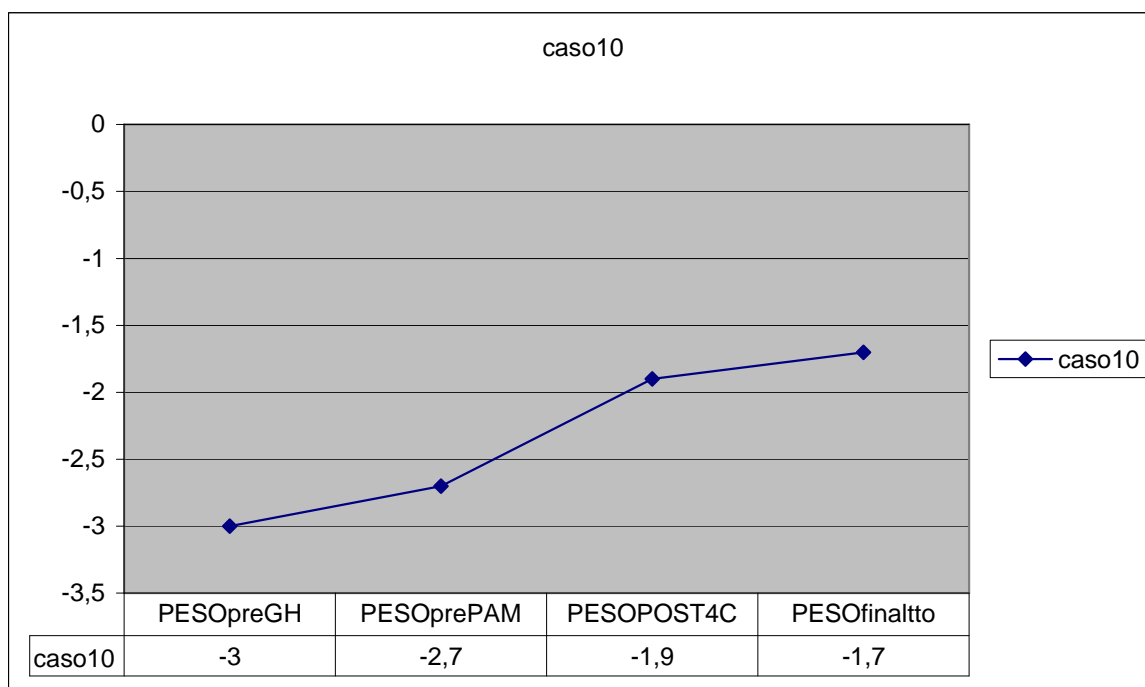
En la siguiente gráfica se observa la evolución de la talla en DE:



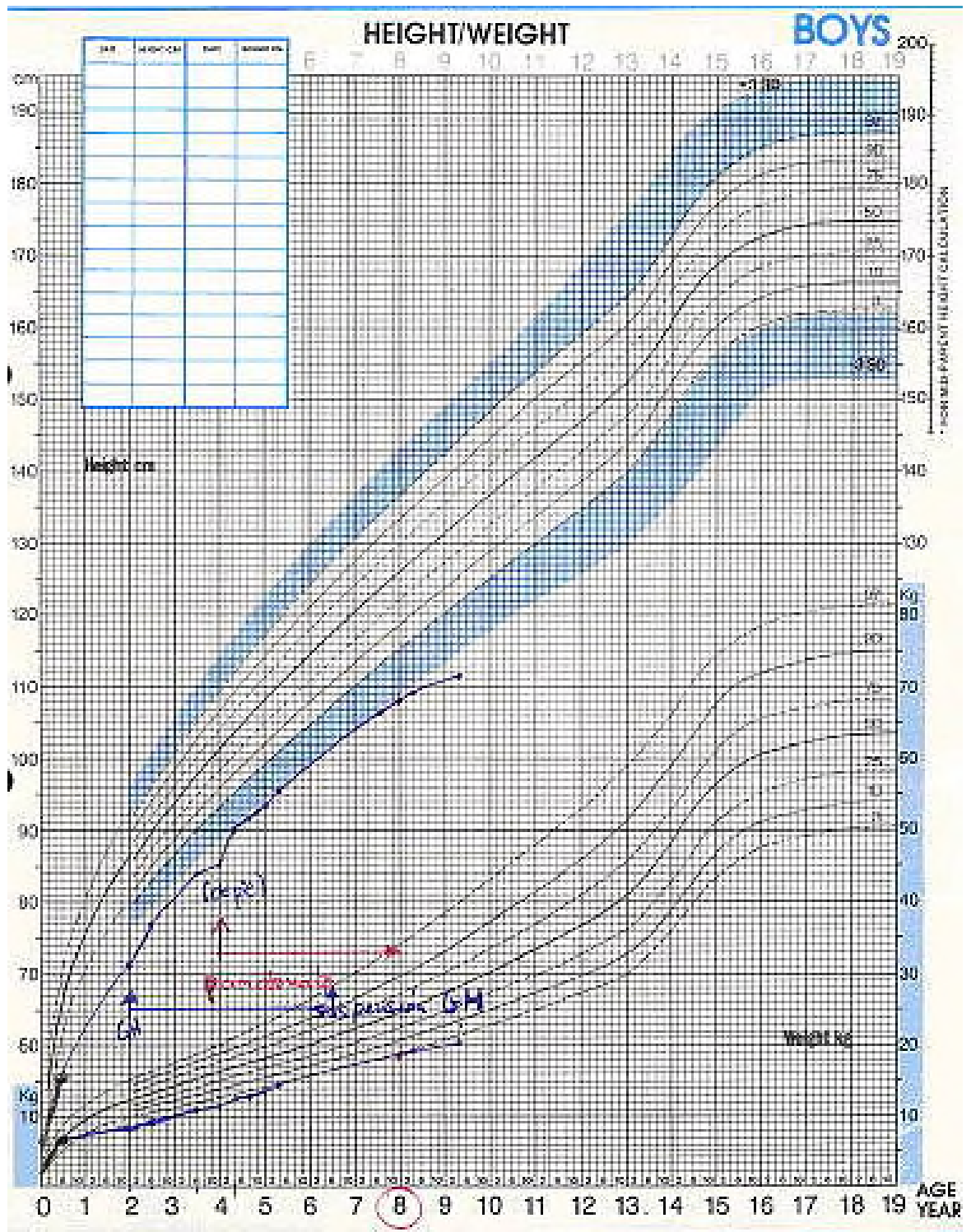
La suspensión de GH ha supuesto una ligera disminución de la velocidad de crecimiento ya que antes de suspender la GH, la talla se encontraba en -2,3 DE, y después de suspenderla y progresivamente, va disminuyendo a -3,1 tras el ciclo nº 10 de Pamidronato, a -3,3 DE tras el ciclo nº 14 y a -3,6 DE tras el ciclo de pamidronato nº 17. Este último dato no figuran en nuestra serie porque son posteriores al cierre del estudio, pero nos hacen replantearnos el reinicio del tratamiento con GH en este niño para mejorar la velocidad de crecimiento.

Evolución del peso en DE:

Se observa una evolución positiva del peso, con ganancia del mismo, y en mayor proporción que la talla. El peso al final del estudio es de 19,2 kg (-1,7 DE) y el IMC al final del estudio es de 16 %, que corresponde a -1 DE para su edad y sexo.



Gráfica de crecimiento



CASO 11

Niña de 4 años y 7 meses en el momento del estudio, vista en nuestro Servicio desde recién nacida. Fue diagnosticada de osteogénesis imperfecta tipo III, por presentar múltiples fracturas intraútero (fracturas costales y de ambas diáfisis femorales), acortamiento de miembros inferiores, con incurvamiento importante de tibias y fémures. Macrocráneo, escleras de color azul-grisáceo. Todas estas alteraciones se pueden observar en las fotos de las figuras 33, 34 y 35.

Parto a término con peso al nacer de 2.230 gramos (<P10), longitud de 43 cm (<P3) y perímetro cefálico de 33 cm (P25-50).

En la RX de esqueleto se observa una osteoporosis generalizada, con callos de fracturas costales y de ambas diáfisis femorales, macrocráneo, presencia de huesos wormianos, extremidades cortas y arqueadas.

Dada la gran irritabilidad que presentaba la niña, posiblemente en relación a los dolores óseos, se inicia tratamiento con GH (a 0,5 UI/Kg/semana) a los 3 días de vida. Posteriormente la paciente se encuentra más tranquila y menos irritable a la manipulación, posiblemente en relación con la disminución de los dolores.

Ingresa a los 7 meses de vida para recibir el primer ciclo de Pamidronato intravenoso, habiendo estado siete meses previos de tratamiento sólo con GH. Antes de iniciar el Pamidronato intravenoso ya no había presentado nuevas fracturas. Se mantiene tratamiento combinado de GH más pamidronato hasta el final del estudio, es decir, durante 4 años, recibiendo un total de 14 ciclos de Pamidronato intravenoso.



Figura 33



Figura 34



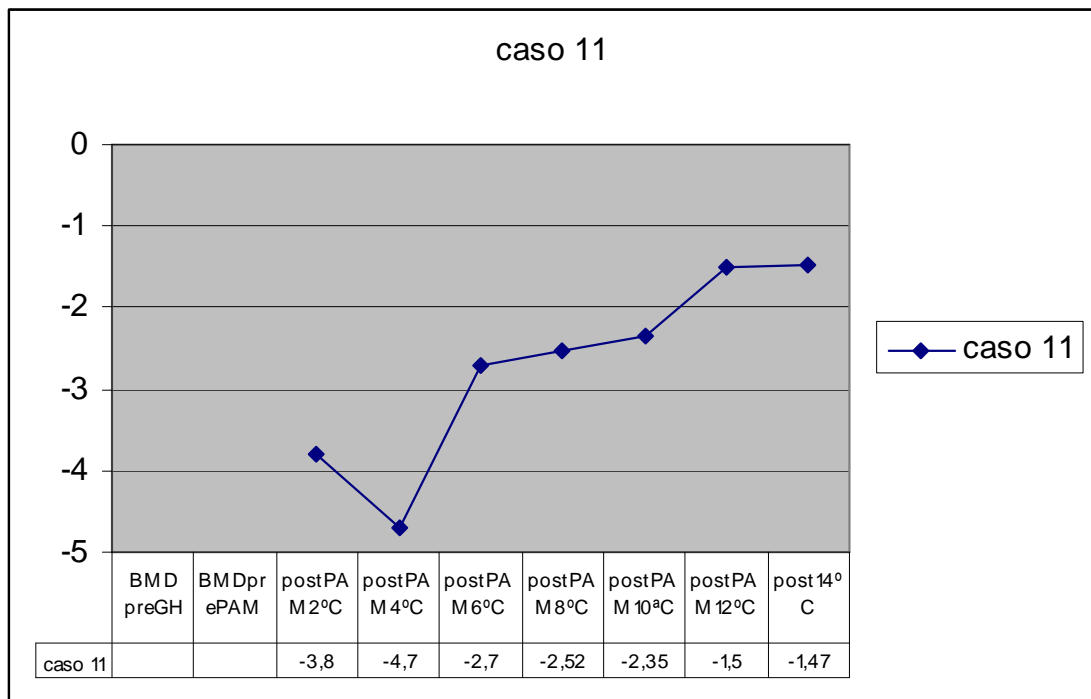
Figura 35

Figuras 33, 34 y 35. Fotos realizadas a la paciente en los primeros días de vida, donde podemos observar la macrocefalia, escleras azuladas, deformidades de miembros inferiores con acortamiento de las mismas.

Es intervenida quirúrgicamente con 3 años de edad, antes de recibir el ciclo número 11 de Pamidronato, para la colocación de clavos telescópicos intramedulares en ambos fémures. Esto ha permitido la deambulación posterior sin necesidad de apoyo, así como una mejoría de la talla.

Evolución de la densidad mineral ósea

En la siguiente gráfica observamos la evolución de la BMD en el tiempo y tras los distintos tratamientos realizados:



La primera densitometría realizada a los 10 meses de edad, presenta una osteopenia muy grave, captando sólo densidad mineral escasa en una vértebra, por lo que no se puede valorar la Z-score.

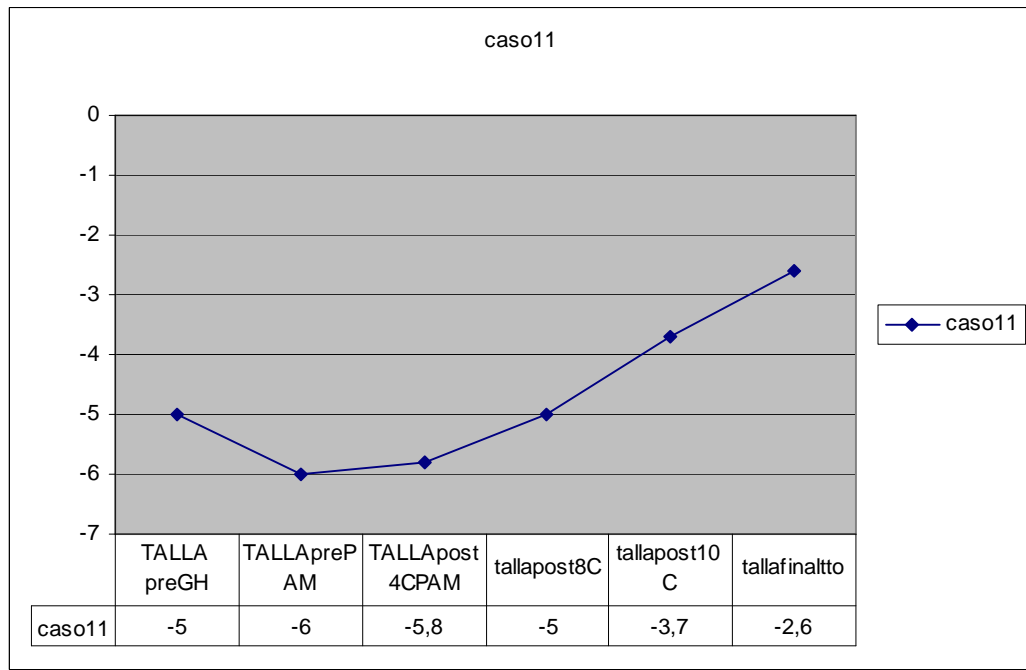
La primera densitometría valorable se obtiene con 38 meses de edad, después del segundo ciclo de Pamidronato, siendo de -3,8 de Z-score. Posteriormente la densidad mineral ha ido mejorando progresivamente, hasta alcanzar un valor de Z-score tras el duodécimo ciclo de pamidronato de -1,5, y un valor de -1,47 tras el ciclo número 14. Es decir, existe un incremento significativo de la BMD.

Datos antropométricos

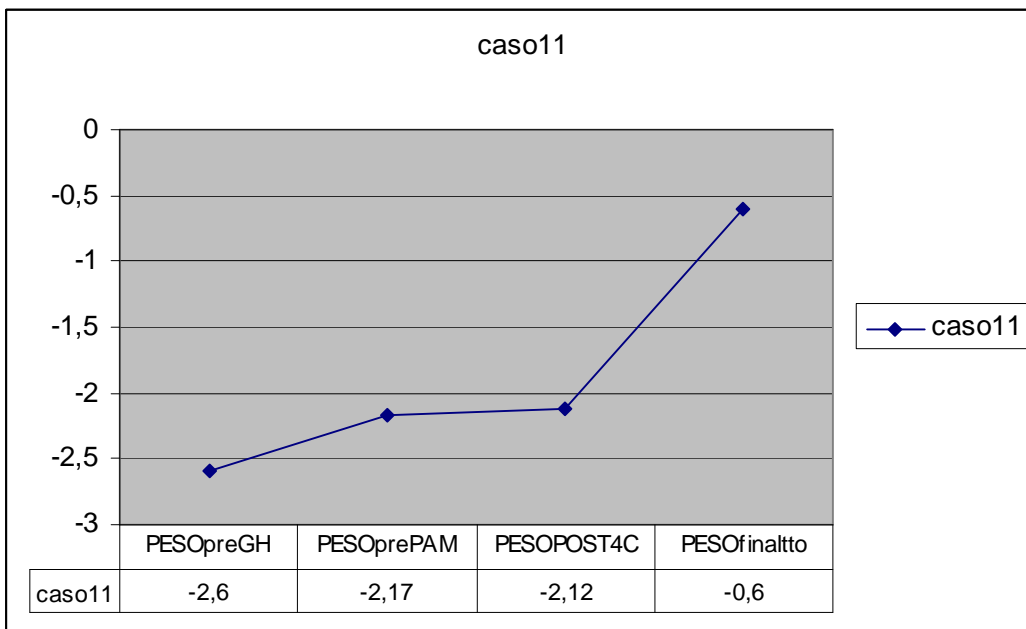
La talla al nacer se encuentra en - 5 DE, como corresponde a una forma severa de OI. Antes de iniciar el tratamiento con Pamidronato intravenoso, la talla está en -6 DE, y tras el ciclo nº 4 y nº 8 de Pamidronato la talla mejora ligeramente a -5.8 y -5 DE respectivamente. Es después de la cirugía correctora de extremidades, cuando la talla mejora notablemente, pasando a -3,7 DE después del décimo ciclo de pamidronato y a - 2,6 DE después del ciclo nº 13. Después del ciclo 13, con 3 años y 10 meses de edad, presenta una talla de 85,5 cm (-2,6 DE), un peso de 14 kg (-0,6 DE) y un IMC de 19 % (+ 1,77 DE).

Por tanto el tratamiento combinado de GH más Pamidronato junto con la cirugía correctora, ha permitido en esta paciente mejorar notablemente la velocidad de crecimiento. Su talla diana es de 156,5 +- 5 cm.

Evolución de la talla en DE

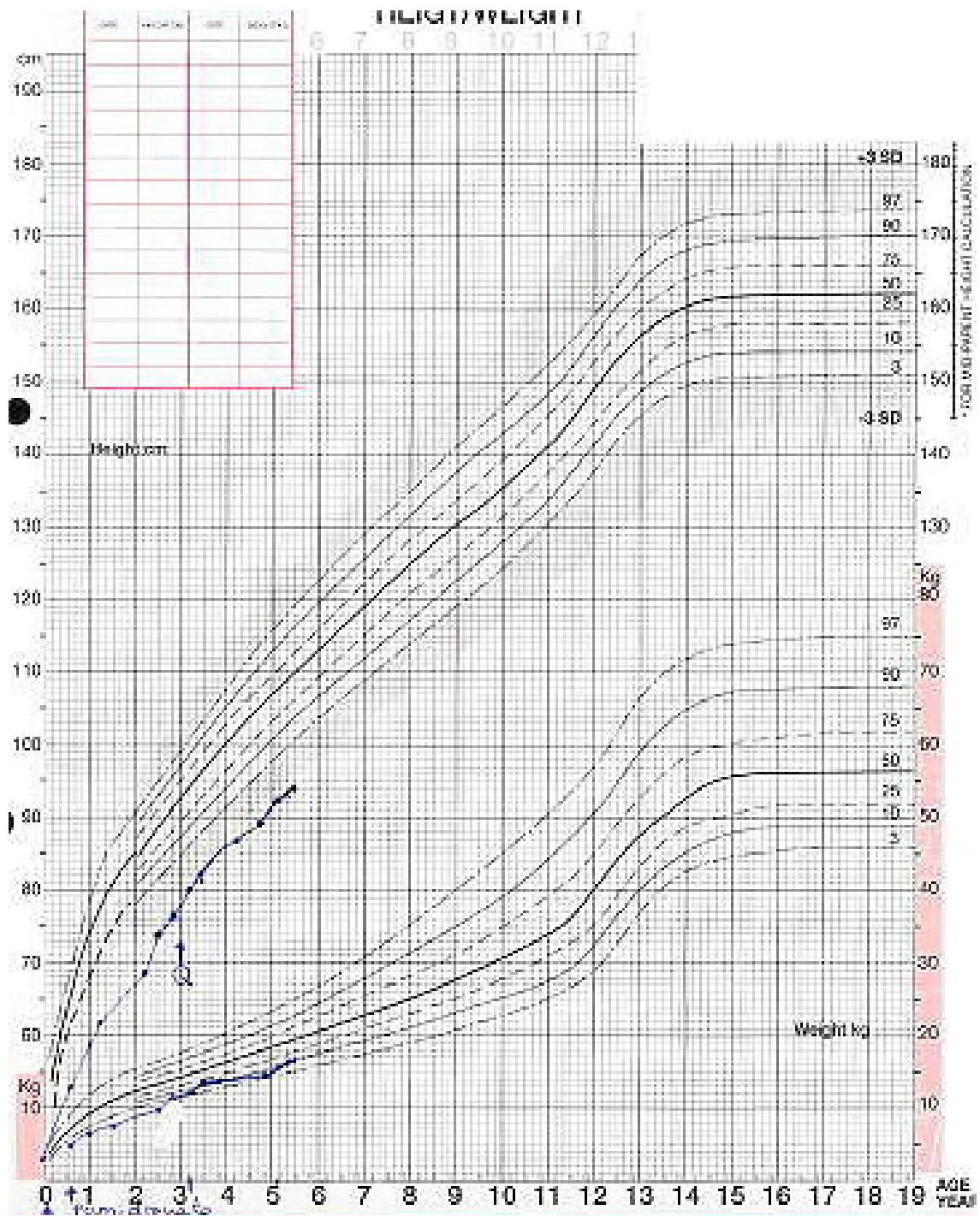


Evolución del peso en DE:



La evolución del peso en DE, aunque por debajo de los valores normales de referencia, ha sido ascendente, encontrándose al final del estudio en -0,6 DE, con un IMC de 19 %, que corresponde a + 1,77 DE para su edad y sexo.

Gráfica de talla y peso



2.- RESULTADOS GLOBALES

Se han valorado en conjunto los cambios producidos en nuestros pacientes tras el tratamiento, primero con GH y posteriormente al asociar Pamidronato intravenoso, en relación a los siguientes parámetros: mejoría clínica, parámetros antropométricos, cambios densitométricos, otros cambios radiológicos, cambios bioquímicos y reacciones adversas.

Los resultados globales obtenidos en el conjunto de los casos han sido los siguientes:

2.a. Mejoría clínica

Todos los pacientes de nuestro estudio han experimentado de manera subjetiva una gran mejoría clínica, primero ya observada con el tratamiento exclusivamente con GH, y posteriormente incrementada al asociar Pamidronato.

De los parámetros evaluados (número de fracturas, deformidades óseas, dolores óseos y calidad de vida) hemos obtenido los siguientes resultados:

1. Número de fracturas

Se ha observado una disminución en el número de fracturas al año en todos nuestros pacientes tras los dos tipos de tratamientos realizados. La incidencia de fracturas disminuye de una media de 4,2 fracturas al año antes de iniciarse el tratamiento con GH, a una media de 1,7 fracturas al año tras el tratamiento con GH y posteriormente a una media de 0,3 fracturas al año después del tratamiento combinado de GH más Pamidronato.

Algunos pacientes no han vuelto a presentar ningún tipo de fracturas, y otros las han tenido en relación a traumatismos más importantes, ya que en todos estos niños aumenta considerablemente la actividad física y el grado de autonomía.

Así mismo, un dato constatado por los pacientes o sus familiares es que, tras el tratamiento con GH, cuando ocurrían fracturas éstas consolidaban mejor que previamente, sin el tratamiento con dicha hormona. Este hecho, como ya se ha comentado, ha sido publicado por algunos autores a nivel experimental y en otras patologías^{119,122,123}.

En la siguiente tabla se expone el número de fracturas al año de media antes de iniciarse el tratamiento con GH, antes del Pamidronato y posterior al tratamiento con el mismo.

FRACTURAS	Pre-GH	Pre-Pam	Post-2°C	Post-4°C	Post-8°C
caso 1	7,5	0,5	0	0	0,25
caso 2	3,5	1,5	1	0	0
caso 3	4	2,5	0	0	0
caso 4	3,4	2,2	0	1,2	0
caso 5	4	2	0	0,6	0,3
caso 6	0	0	0	0	0
caso 7	3	0	0	0	0
caso 8	3	0	0	1	0
caso 9	9	9	0	2,5	2
caso 10	5	1	0	0,6	0
caso 11	4	0	0	2	1
media	4,22	1,70	0,09	0,72	0,32

Mediante el Análisis ANOVA de medidas repetidas se observa una **diferencia significativa** en el tiempo en cuanto al número de fracturas al año, con una $p < 0,001$, desde el inicio del estudio hasta el final del mismo. No se observan diferencias entre el grupo de prepúberes y el de púberes.

Con el test “a posteriori” de Bonferroni se observa diferencia significativa entre el momento inicial, es decir, antes de iniciarse el tratamiento con GH, y los distintos ciclos de Pamidronato.

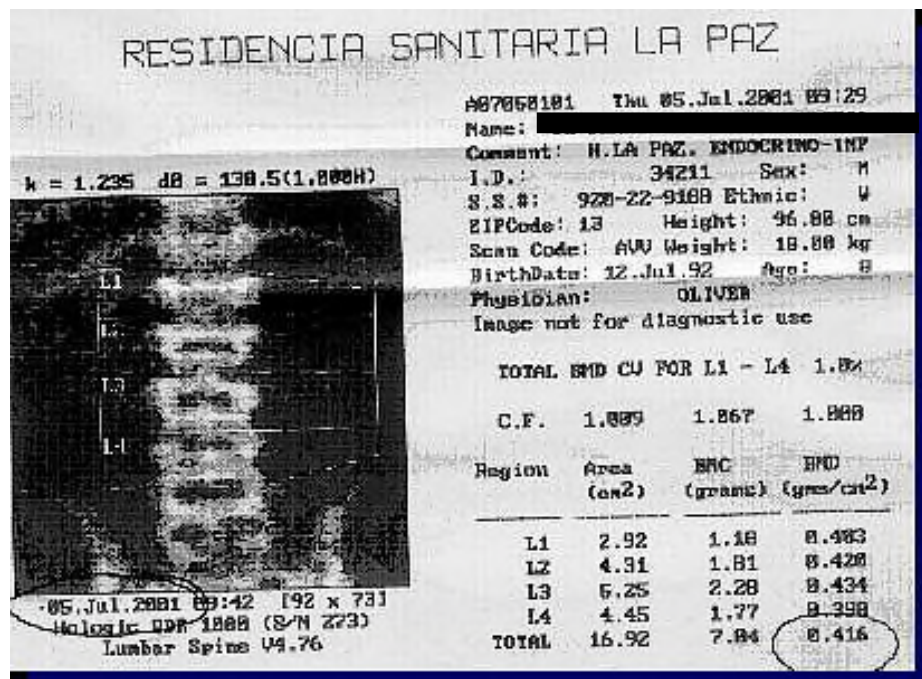
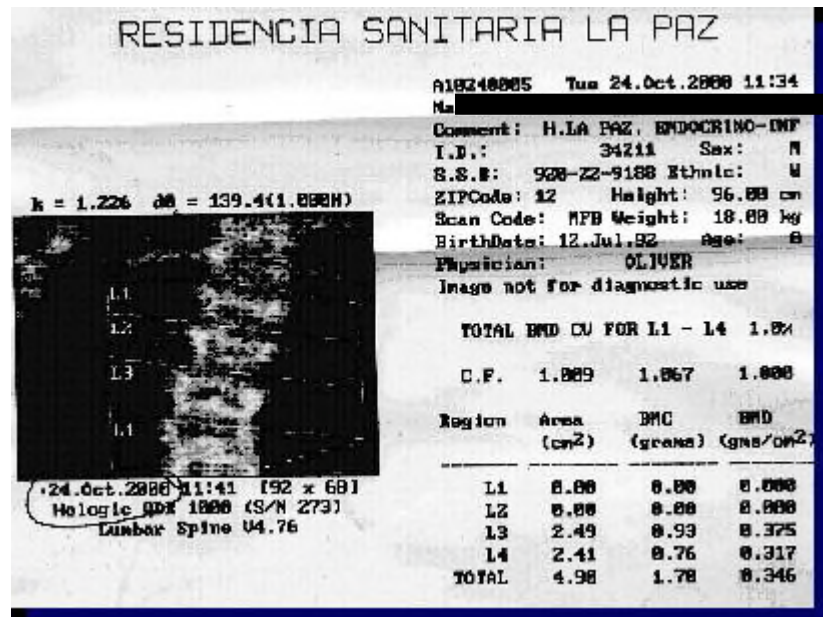
Sin embargo no existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la incidencia de fracturas/año pretratamiento (antes de iniciar la GH) y antes de iniciarse el Pamidronato. Es decir, aunque con el tratamiento exclusivo con GH se observa una disminución importante del número de fracturas, pasando de una media de 4,2 fracturas/año antes de la GH a una media de 1,7 con el tratamiento con GH, esta diferencia no tiene significación estadística en el conjunto del estudio. Sin embargo esta diferencia sí es significativa al asociar Pamidronato.

2. Deformidades óseas

En este estudio se ha recogido la presencia de deformidades óseas tanto de extremidades superiores e inferiores, como de la columna vertebral (cifo-escoliosis), y si éstas han aumentado, disminuído o se han estabilizado de una revisión a otra.

En todos nuestros pacientes tras el tratamiento con GH se ha observado una estabilización de las deformidades de los huesos largos, que persiste al asociar Pamidronato. De manera que estas deformidades no sólo no han evolucionado a más, como es de esperar en la evolución natural de esta enfermedad, sino que incluso en algún paciente, sobre todo en los casos de inicio más precoz del tratamiento, se ha podido observar disminución de las deformidades de los huesos largos con enderezamiento de los mismos. Estos hallazgos se han apreciado mediante la exploración física del paciente y en alguna ocasión, cuando ha sido necesario, mediante las radiografías óseas. No se han realizado RX seriadas en todas las revisiones, para evitar una excesiva radiación a estos pacientes.

También hemos observado en diez de nuestros once pacientes, una disminución de las deformidades de la columna vertebral con enderezamiento de la misma, junto con un aumento de la altura de las vértebras, como hemos podido observar en alguna de las imágenes presentadas (Figuras 35 y 36).



Figuras 35 y 36: En las imágenes de DEXA arriba expuestas, se puede apreciar el aumento de la altura vertebral y enderezamiento de la columna a los pocos meses de tratamiento con Pamidronato.

En todos los casos, excepto en dos de ellos (en los casos número 2 y 5) hemos observado un incremento significativo del área vertebral L2-L4 desde el inicio del tratamiento hasta el final del mismo, pasando de un área vertebral media en el conjunto de pacientes de $10,92 \pm 10,4$ cm² a un valor medio de $34,69 \pm 14,8$ al final del estudio.

3. Dolores óseos

El dolor se ha valorado preguntando a los propios niños y/o a sus padres acerca del número de días a la semana en la que los pacientes refieren dolor óseo o presentan signos de dolor importante.

En todos nuestros pacientes tras el tratamiento existe una importante disminución o incluso ausencia de los dolores óseos. La respuesta clínica más precoz observada al asociar a la GH el tratamiento con Pamidronato intravenoso, es una marcada disminución del dolor óseo. Esta disminución del dolor ya se había producido con el tratamiento exclusivo con GH, pero tras asociar Pamidronato es llamativamente más manifiesta. Este hecho es uno de los hallazgos más espectaculares y gratificantes obtenidos en nuestro estudio.

Alguno de los pacientes (en nuestra serie sobre todo el caso número 6 y el número 8) también refieren recrudecimiento del dolor óseo cuando se va acercando el próximo ciclo de Pamidronato, es decir, hacia los tres o cuatro meses de finalizado el ciclo anterior.

El dolor no mejora tanto en los pacientes a los que se ha pasado al tratamiento con Alendronato oral, precisando en algún caso volver a ciclos con Pamidronato intravenoso.

En concreto los casos números 2 , 5 y 8 han precisado volver a ciclos intravenosos de Pamidronato tras un tiempo de tratamiento con Alendronato oral, por recrudecimiento del dolor óseo y empeoramiento de las BMD.

4. Calidad de vida

En nuestro estudio hemos observado en todos los pacientes una mejora importante de la calidad de vida, con aumento de la fuerza muscular, aumento de la movilidad, mejoría del estado general y del grado de autonomía. Esto ha permitido una mayor movilidad y un mayor grado de autonomía en todos los casos. Se ha conseguido la deambulación autónoma en todos los pacientes, incluso en las formas más severas. La única excepción ha sido el caso número 2, que es la forma más severa de nuestra serie, por la gran afectación vertebral que presenta, conllevando una limitación de la movilidad y de la calidad de vida. Esta importante mejoría de la calidad de vida, en la que han influido la disminución del dolor óseo, de las fracturas y la estabilización de las deformidades, ha sido el resultado más espectacular observado en todos nuestros pacientes al iniciar el tratamiento con GH, que además se ha visto incrementado al asociar Pamidronato intravenoso, generalmente tras el segundo ciclo del mismo.

2.b. Parámetros antropométricos

Como ya hemos comentado la talla y el peso han sido recogidas en desviaciones estándar para la edad y sexo, según parámetros de la población pediátrica normal de referencia utilizando las curvas y tablas de crecimiento de Tanner-Whitehouse. Estos datos han sido recogidos antes de iniciar el tratamiento con GH y antes de cada ciclo de Pamidronato.

1. Talla

Los resultados obtenidos al evaluar la talla en nuestros pacientes han sido los siguientes:

- En los pacientes de nuestro estudio existe una gran variación interindividual en cuanto a la talla. Esto es debido a la gran heterogeneidad clínica que existe en los pacientes afectos de OI y que ya ha sido referida en la literatura.
- En general hay un gran retraso del crecimiento en todos los pacientes de nuestro estudio (que presentan OI severas), como se puede observar en la tabla expuesta a continuación. La media de talla en desviaciones estándar antes de comenzar el tratamiento con GH, en el conjunto de pacientes, es de $-3,84$ (con SD de 2,14). Este retraso de talla es más pronunciado en las OI de tipo III: oscilando entre $-7,9$ DS en el caso más severo, hasta $-2,6$ SD en uno de los pacientes. En nuestros pacientes con OI tipo IV las tallas antes del tratamiento han oscilado entre $-1,4$ el caso de mejor talla, hasta $-3,2$ SD en el de peor talla.
- Con el tratamiento sólo con hormona de crecimiento (GH) no se consigue mejorar el crecimiento, existiendo incluso una disminución de la talla en desviaciones estándar de manera global. Esta disminución de la talla, sin embargo, no tiene significación estadística como veremos más adelante. En conjunto se pasa de una media de $-3,84$ antes de la GH a una media de $-4,48$ después del tratamiento con GH (durante un tiempo de 4,4 años), y antes de comenzar el tratamiento con Pamidronato.
- Las excepciones en las que no ha empeorado la talla con tratamiento exclusivo con GH, pero en ningún caso la mejoría ha sido significativa, han sido los siguientes cuatro casos (tres pacientes con OI tipo IV y uno con OI tipo III):

- caso 4: OI tipo IV, que ha pasado de -3,7 a -3,4 SD de talla,
 - caso 6: OI tipo IV, que ha pasado de una media de -1,2 a -1 SD,
 - caso 7: OI tipo IV que ha pasado de -3,2 a -3 SD,
 - caso 10: OI tipo III que ha pasado de -4,6 a -3,8 de SD.
- Con el tratamiento combinado de GH más Pamidronato, y llegados a talla adulta en 8 casos, se observa mejoría en 7 de los once casos:
- Caso 1: OI tipo IV que antes de asociar Pamidronato se encuentra en -2,8 SD y acaba con una talla al final del estudio de -2,2 SD;
 - Caso 3: OI tipo III que tras el tratamiento exclusivo con GH pasa de -4,4 SD a -5,8 y tras el tratamiento combinado con Pamidronato mejora hasta una talla al final del estudio de -4,4 SD;
 - Caso 6: OI tipo IV que pasa de una SD de -1 antes de asociar el Pamidronato a una talla final de + 0,3 SD. Llama la atención la importante ganancia de talla en esta paciente, superando al final la talla diana. Esto ha llevado a replantearnos si este hecho realmente es efecto del tratamiento, o por el contrario se trata de una forma más severa de OI tipo I, en vez de una OI tipo IV;
 - Caso 7: OI tipo IV, que pasa de -3 a -2,4 de SD;
 - Caso 9: OI tipo III que pasa de una talla de -7,9 SD antes de iniciar ambos tipos de tratamiento (ya que ambos fármacos se dan concomitantemente desde el principio y a una edad temprana, con 21 meses) a una talla de -4,2 SD al finalizar el estudio;
 - Caso 10: OI tipo III en la que el tratamiento combinado ha sido iniciado precozmente, pasando de una SD de -3,8 antes de iniciar el Pamidronato a una SD al final del estudio de -3,3;.

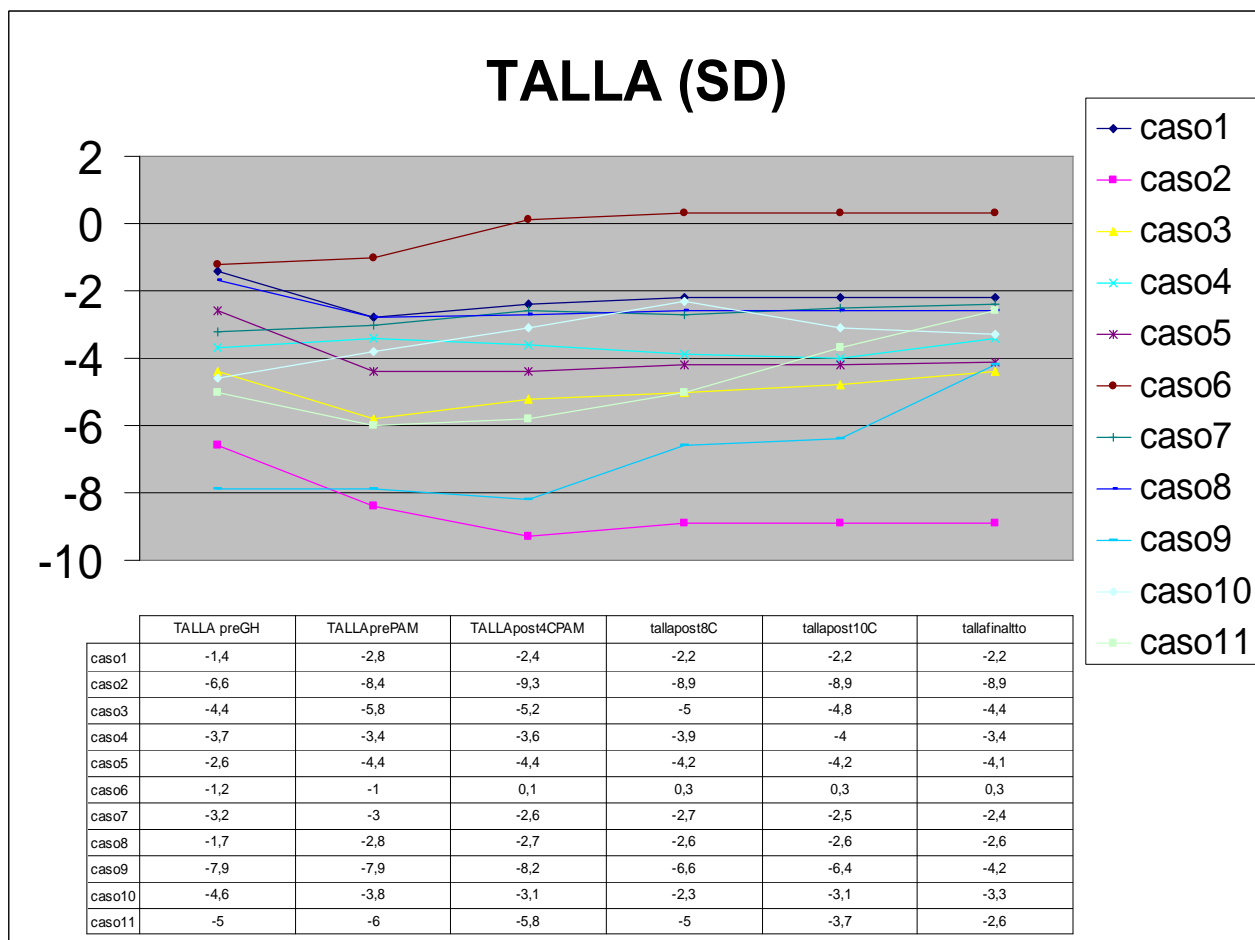
- Caso 11: igual que el caso anterior se inicia el tratamiento precozmente, pero la ganancia de talla es más significativa, pasando de -6 SD a -2,6 al final del estudio.
- Con el tratamiento combinado de GH y Pamidronato, disminuye el percentil de talla en 1 caso (caso nº 2) que es una forma severa de OI tipo III, con gran afectación de columna vertebral y gran acortamiento de la longitud del tronco.
- Con el tratamiento combinado se mantiene la talla más o menos estable en los tres casos restantes: el caso número 4 (que pasa de -3,4 SD antes de asociar Pamidronato a -3,4 al finalizar el estudio), el caso número 5 (que pasa de -4,4 a -4,1); y el caso número 8 (de -2,8 a -2,6).
- Mención especial merece el caso número 10 en el que la suspensión de GH en el tratamiento combinado ha supuesto una disminución de la velocidad de crecimiento, pasando el paciente de una talla de -2,3 SD antes de retirar la GH, a -3,1 tras el ciclo nº 10 de Pamidronato, y posteriormente a -3,3 SD tras el ciclo nº 14 y a -3,6 SD tras el ciclo número 17. Con lo que ha perdido 1,3 desviaciones estándar de crecimiento tras suspender la GH, aunque haya continuado con los ciclos de Pamidronato.

Según lo publicado en la literatura, y antes de realizar el estudio estadístico, estos datos son esperanzadores, puesto que la evolución natural de los niños con OI severas en cuanto a la talla final, conlleva un empeoramiento progresivo en general, acabando las tallas de adultos en -3,4 SD las OI tipo IV y en -10,6 las OI tipo III.

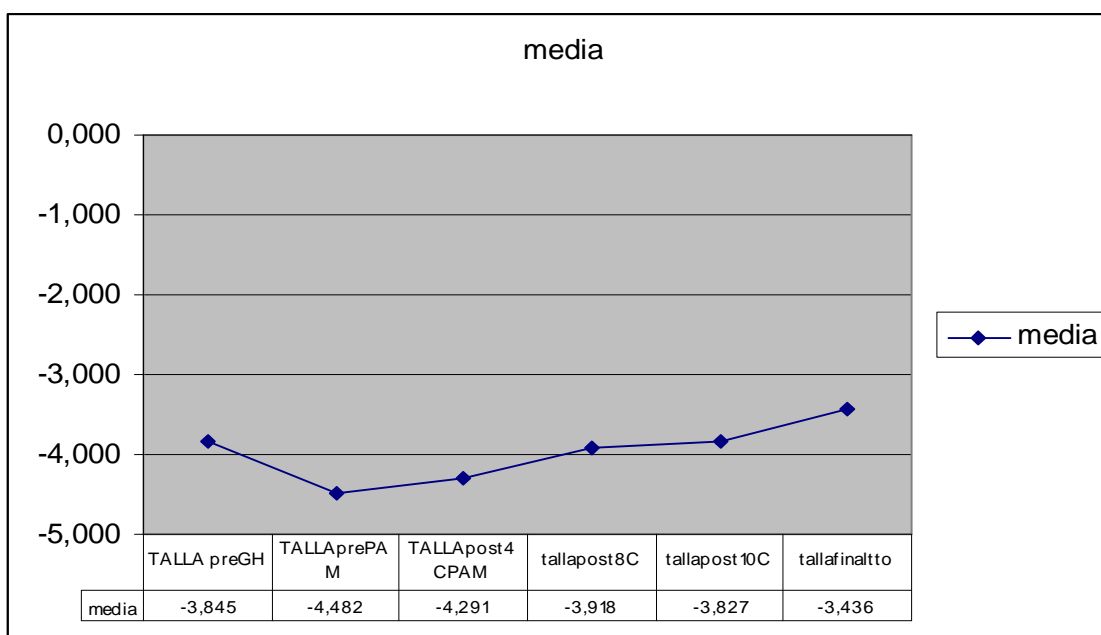
En la siguiente tabla exponemos la evolución de las tallas en los distintos tiempos de tratamientos en todos los casos:

	TipoOI	TALLA preGH	TALLA prePAM	TALLA post4CPAM	TALLA post8C	TALLA post10C	TALLA finaltto
Caso 1	IV	-1,4	-2,8	-2,4	-2,2	-2,2	-2,2
Caso 2	III	-6,6	-8,4	-9,3	-8,9	-8,9	-8,9
Caso 3	III	-4,4	-5,8	-5,2	-5	-4,8	-4,4
Caso 4	III	-3,7	-3,4	-3,6	-3,9	-4	-3,4
Caso 5	III	-2,6	-4,4	-4,4	-4,2	-4,2	-4,1
Caso 6	IV	-1,2	-1	0,1	0,3	0,3	0,3
Caso 7	IV	-3,2	-3	-2,6	-2,7	-2,5	-2,4
Caso 8	IV	-1,7	-2,8	-2,7	-2,6	-2,6	-2,6
Caso 9	III	-7,9	-7,9	-8,2	-6,6	-6,4	-4,2
Caso 10	III	-4,6	-3,8	-3,1	-2,3	-3,1	-3,3
Caso 11	III	-5	-6	-5,8	-5	-3,7	-2,6
media		-3,845	-4,482	-4,291	-3,918	-3,827	-3,436
desvest		2,140	2,296	2,713	2,470	2,387	2,231

En el siguiente gráfico observamos la evolución en el tiempo de las tallas de los distintos pacientes hasta la talla al final del tratamiento, en SD.



En el siguiente gráfico observamos la evolución de las medias de las tallas:



- Mediante el test de ANOVA de medidas repetidas existe una mejoría estadísticamente significativa (con una $p = 0,004$) en la evolución de la talla en el tiempo.
- No existen diferencias significativas entre el grupo de prepúberes y el de postpúberes (con una $p = 0,398$). Es decir, la talla mejora igualmente en cualquier grupo de edad, independientemente de la edad y del desarrollo puberal.
- Al aplicar el test a “posteriori” de Bonferroni se encuentran diferencias significativas, en cuanto a la talla en desviaciones estándar, entre el momento anterior a comenzar el tratamiento con Pamidronato y el final del estudio, después de los 12 ciclos de Pamidronato intravenoso.
- Sin embargo no existen diferencias significativas entre el momento inicial del estudio (antes de iniciar la GH) y antes de iniciar el Pamidronato. Es decir, aunque con GH sólo se observa una disminución global de la talla, esta diferencia no es estadísticamente significativa. En cambio sí existe una mejoría significativa de la talla al asociar el Pamidronato.

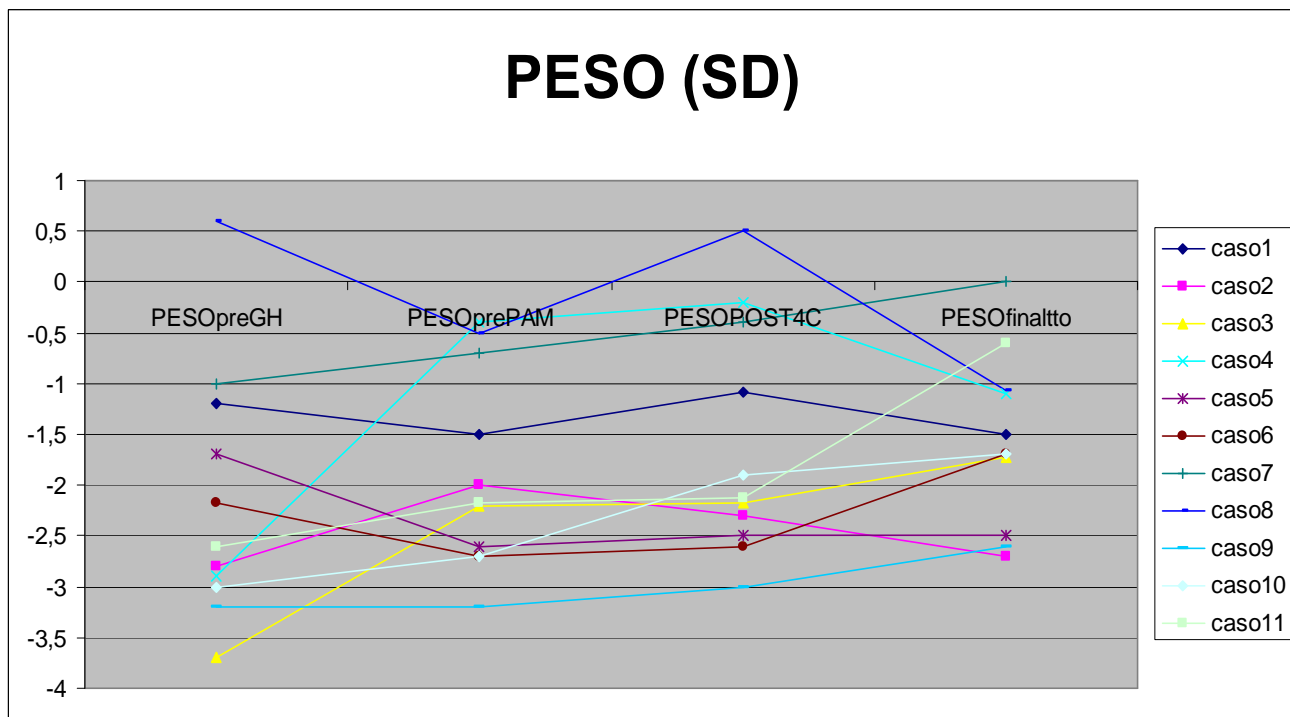
2. Peso

Al inicio del estudio todos los pacientes presentan una disminución del peso en SD (con una media de -2,15 SD), pero esta disminución no es tan acusada como la de la talla, que se encontraba en -3,84 SD, por lo que existe un aumento relativo del peso respecto a talla. Con el tratamiento inicialmente con GH y después combinado con Pamidronato, el peso en desviaciones estándar aumenta. De manera que al inicio del tratamiento con GH el peso está en una media de -2,15 SD, tras el tratamiento con GH aumenta a -1,8 SD y al final del tratamiento se encuentra en una media de -1,5 (con una ganancia a lo largo del estudio de + 0,65 SD).

En la tabla siguiente se expone la evolución de los pesos en SD a lo largo del tiempo y en todos los casos:

PESO	Pre-GH	Pre-PAM	POST-4C	Final-tto
Caso 1	-1,2	-1,5	-1,08	-1,5
Caso 2	-2,8	-2	-2,3	-2,7
Caso 3	-3,7	-2,2	-2,18	-1,73
Caso 4	-2,9	-0,4	-0,2	-1,1
Caso 5	-1,7	-2,6	-2,5	-2,5
Caso 6	-2,17	-2,7	-2,6	-1,7
Caso 7	-1	-0,7	-0,4	0
Caso 8	0,6	-0,5	0,5	-1,07
Caso 9	-3,2	-3,2	-3	-2,6

Caso 10	-3	-2,7	-1,9	-1,6
Caso 11	-2,6	-2,17	-2,12	-0,6
<i>media</i>	<i>-2,152</i>	<i>-1,879</i>	<i>-1,616</i>	<i>-1,555</i>
<i>desvest</i>	<i>1,241</i>	<i>0,971</i>	<i>1,142</i>	<i>0,844</i>



Al aplicar el test de ANOVA de medidas repetidas no existen diferencias significativas (con una $p = 0,099$) en cuanto a la evolución del peso en el tiempo. Esto ocurre tanto de manera global, como comparando grupo de prepúberes y de púberes. Aunque en nuestro estudio se aprecia una disminución del peso en SD, es decir, una tendencia a ganar peso con el tratamiento, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

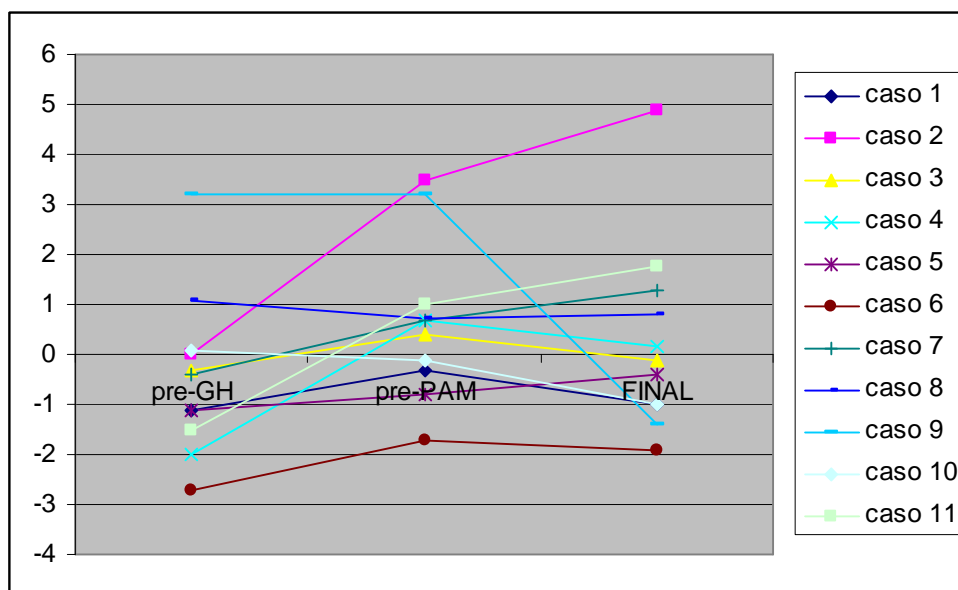
En cuanto a la evolución del IMC hemos observado un incremento del mismo tras el tratamiento exclusivo con GH, pasando de una media de IMC inicial de 15,9 % a 20,2 %. Tras el tratamiento combinado con Pamidronato esta ganancia del IMC se mantiene, permaneciendo al final del estudio con una media de 20,19 %. Estos hechos se exponen en la siguiente gráfica.

IMC (%)	pre-GH	pre-PAM	final
caso1	14	19	18,6
caso2	17,3	32	31,9
caso3	15,8	19	18,8
caso4	12,6	22	20,8
caso5	14,6	17	20
caso6	11,8	13,2	16,7
caso7	18	22,7	24
caso8	22,4	22,7	22,8
caso9	20	20	13,5
caso10	16,6	16	16
caso11	12	19	19
media	15,918	20,236	20,191
desvest	3,378	4,860	4,891

Cuando el IMC se expresa en desviaciones estándar de la media (SD) en relación a la edad y sexo de una población pediátrica de referencia obtenemos lo siguiente:

Antes de iniciar el tratamiento el IMC se encuentra en una media de -0,43 SD, tras el tratamiento con GH pasa a + 0,67 SD y al finalizar el estudio se encuentra en + 0,28 SD. Es decir, existe una ganancia de +1,1 DS en el IMC con el tratamiento exclusivo con GH, que no se observa con el tratamiento con Pamidronato. Sin embargo al aplicar el test de ANOVA de medidas repetidas no se encuentran diferencias significativas en la evolución del IMC en el tiempo. Estos hechos quedan expuestos en las siguientes gráficas.

IMC (DS)	pre-GH	pre-PAM	FINAL
caso 1	-1,1	-0,3	-1
caso 2	0	3,5	4,9
caso 3	-0,3	0,4	-0,11
caso 4	-2	0,7	0,16
caso 5	-1,1	-0,8	-0,4
caso 6	-2,7	-1,7	-1,9
caso 7	-0,4	0,7	1,3
caso 8	1,1	0,74	0,8
caso 9	3,2	3,2	-1,4
caso 10	0,1	-0,1	-1
caso 11	-1,5	1	1,77
media	-0,43	0,67	0,28
desvest	1,602	1,546	1,907



2.c. Cambios en la Densidad Mineral Ósea

En los datos obtenidos mediante los estudios de DEXA en columna lumbar se han valorado los siguientes parámetros: densidad mineral ósea (BMD o DMO), área vertebral y contenido mineral óseo. Como ya se ha comentado, los estudios de DEXA se han realizado en columna lumbar L2-L4, utilizando el mismo modelo de densitómetro óseo (Hologic QDR 1000) para todos los pacientes.

- **Cambios en la densidad mineral ósea (BMD)**

El contenido mineral total L2-L4 se divide por el área proyectada de los tres cuerpos vertebrales y los resultados se expresan en gramos de hidroxapatita/cm². Posteriormente estos resultados obtenidos en valores absolutos se han transformando en Z-score (que son desviaciones estándar de la media), comparándolos con valores de

referencia normales de la población pediátrica de similar edad, sexo y desarrollo puberal. Para ello se han utilizado las tablas de la población pediátrica sana española realizada por el Dr.Carrascosa y colaboradores¹⁹.

Los resultados en cuanto a la BMD en Z-score, que podemos observar en la tabla expuesta a continuación, son los siguientes:

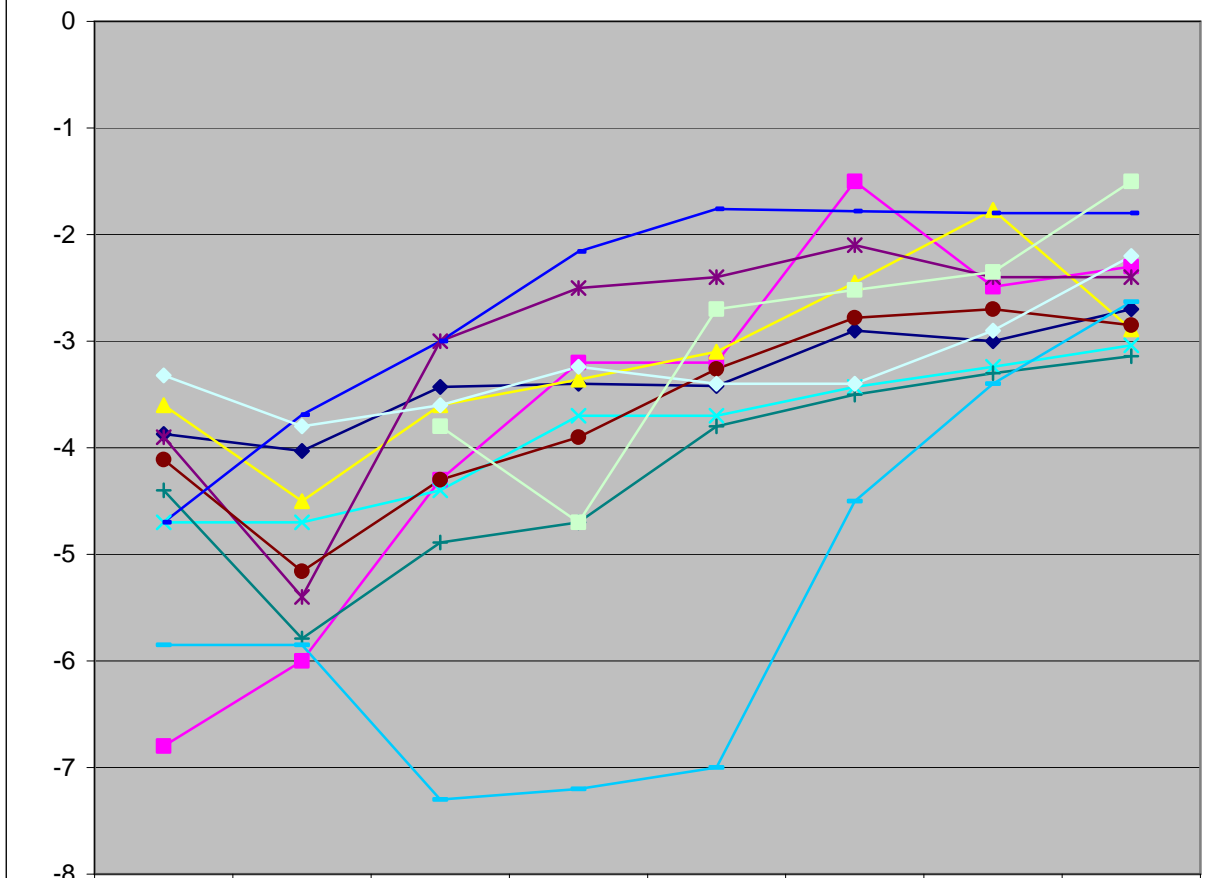
- Antes del tratamiento con la hormona de crecimiento la BMD en todos los casos está muy por debajo de los valores normales de referencia. La media de la Z-score en conjunto es de $-4,46$ (con una $SD = 1,04$). Estos valores son indicativos de una osteoporosis muy intensa.
- No existen diferencias en cuanto a la BMD entre las OI tipo III (media de $-4,5$) y las OI tipo IV (media de $-4,4$).
- El tratamiento exclusivo con GH sólo mejora la BMD en un caso de OI tipo IV: es el caso número 8 en el que de $-4,7$ de Z-score pasa a $-3,6$.
- En el resto de los casos de OI el tratamiento sólo con GH disminuye la BMD, aunque no de manera significativa, pasando de una media de $-4,46$ de Z-Score a una media de $-4,79$ después de 4,4 años de tratamiento exclusivo con GH.
- Al asociar al tratamiento con GH el Pamidronato intravenoso, observamos una mejoría de la BMD en el tiempo de manera significativa (según el test de ANOVA de medidas repetidas que luego comentaremos) con:
 - incremento medio de $+0,64$ SD después del 2º ciclo,
 - un incremento medio de $+1,36$ SD después del 6º ciclo,
 - **un incremento de $+2,29$ DS después del 12º ciclo.**

En conjunto, antes de asociar Pamidronato el Z-score era de $-4,79$ y al final del estudio es de $-2,50$ de media, ganando globalmente $+2,3$ desviaciones estándar.

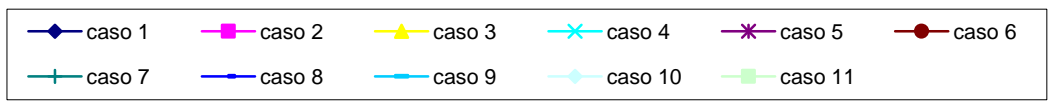
En la siguiente tabla y gráfico podemos apreciar los datos de la BMD de todos los casos de manera evolutiva:

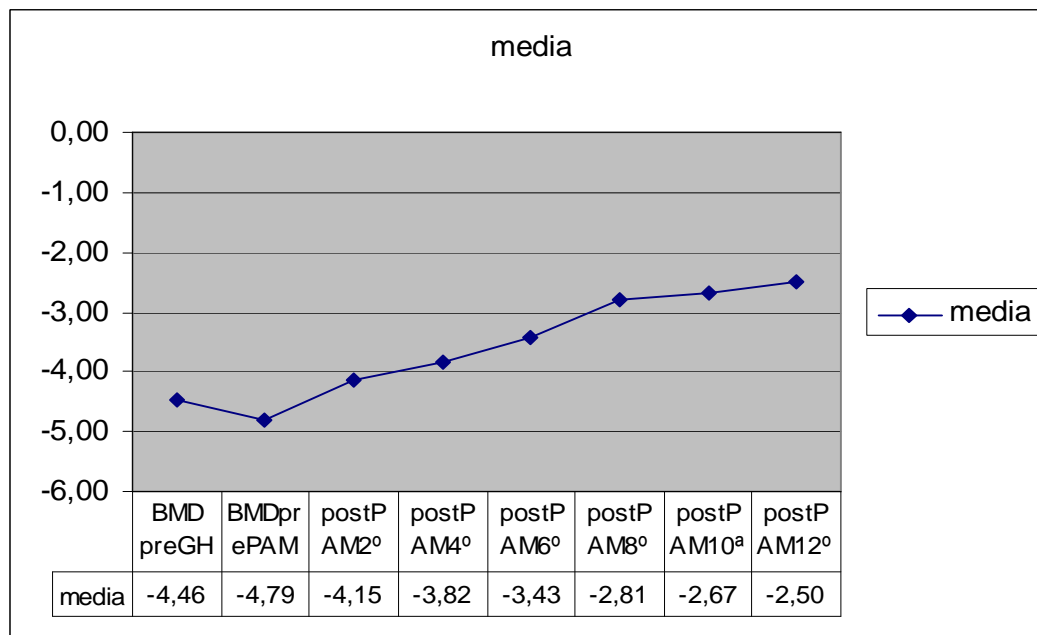
	TipoOI	BMD preGH	BMD prePAM	Post PAM2°C	Post PAM4°C	Post PAM6°C	Post PAM8°C	Post PAM10°C	Post PAM12°C
Caso 1	IV	-3,87	-4,03	-3,43	-3,4	-3,42	-2,9	-3	-2,7
Caso 2	III	-6,8	-6	-4,3	-3,2	-3,2	-1,5	-2,49	-2,3
Caso 3	III	-3,6	-4,5	-3,6	-3,36	-3,1	-2,45	-1,77	-2,89
Caso 4	III	-4,7	-4,7	-4,4	-3,7	-3,7	-3,43	-3,24	-3,04
Caso 5	III	-3,9	-5,4	-3	-2,5	-2,4	-2,1	-2,4	-2,4
Caso 6	IV	-4,11	-5,16	-4,3	-3,9	-3,26	-2,78	-2,7	-2,85
Caso 7	IV	-4,4	-5,79	-4,89	-4,7	-3,8	-3,5	-3,3	-3,14
Caso 8	IV	-4,7	-3,69	-3	-2,16	-1,76	-1,78	-1,8	-1,8
Caso 9	III	-5,85	-5,85	-7,3	-7,2	-7	-4,5	-3,4	-2,63
Caso 10	III	-3,32	-3,8	-3,6	-3,24	-3,4	-3,4	-2,9	-2,2
Caso 11	III	-3,8	-3,8	-3,8	-4,7	-2,7	-2,52	-2,35	-1,5
media		-4,46	-4,79	-4,15	-3,82	-3,43	-2,81	-2,67	-2,50
DS		1,04	0,89	1,20	1,36	1,32	0,87	0,56	0,52

BMD (ZScore)



	BMD preGH	BMDprePAM	postPAM2°C	postPAM4°C	postPAM6°C	postPAM8°C	postPAM10 ^a C	postPAM12 ^o C
caso 1	-3,87	-4,03	-3,43	-3,4	-3,42	-2,9	-3	-2,7
caso 2	-6,8	-6	-4,3	-3,2	-3,2	-1,5	-2,49	-2,3
caso 3	-3,6	-4,5	-3,6	-3,36	-3,1	-2,45	-1,77	-2,89
caso 4	-4,7	-4,7	-4,4	-3,7	-3,7	-3,43	-3,24	-3,04
caso 5	-3,9	-5,4	-3	-2,5	-2,4	-2,1	-2,4	-2,4
caso 6	-4,11	-5,16	-4,3	-3,9	-3,26	-2,78	-2,7	-2,85
caso 7	-4,4	-5,79	-4,89	-4,7	-3,8	-3,5	-3,3	-3,14
caso 8	-4,7	-3,69	-3	-2,16	-1,76	-1,78	-1,8	-1,8
caso 9	-5,85	-5,85	-7,3	-7,2	-7	-4,5	-3,4	-2,63
caso 10	-3,32	-3,8	-3,6	-3,24	-3,4	-3,4	-2,9	-2,2
caso 11			-3,8	-4,7	-2,7	-2,52	-2,35	-1,5





En la gráfica arriba expuesta se representa la evolución de las medias de las BMD en Z-score, desde el inicio del tratamiento hasta el final del estudio.

- Con el test de ANOVA de medidas repetidas se observa una diferencia estadísticamente significativa (con una $p < 0,001$) en la evolución de la BMD en Z-score en el tiempo, de manera global en el conjunto de pacientes.
- Al aplicar el test “a posteriori” de Bonferroni, se encuentran diferencias significativas en la BMD entre el momento inicial (antes de iniciarse el tratamiento con GH) y los momentos correspondientes a la administración de los últimos ciclos de Pamidronato (ciclos números 10 y 12).
- No existe diferencia significativa en la BMD entre el momento anterior a iniciar la GH y el momento anterior al Pamidronato. Es decir, aunque la BMD de manera global con el tratamiento exclusivo con GH no sólo no mejora, sino que incluso empeora, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

- También se observan diferencias significativas en la BMD entre el momento anterior a iniciar el Pamidronato, con respecto a la BMD de los ciclos números 8, 10 y 12. Incluso existen diferencias entre la BMD tras el 2º ciclo y la BMD de después de los ciclos 6, 8, 10 y 12.

Esto significa que la BMD va mejorando con el tiempo y con el número de ciclos recibidos de manera significativa. A diferencia de lo publicado por algunos autores en los que la BMD mejora sobre todo al principio y luego se estanca, nuestra ganancia de BMD va mejorando según el número de ciclos recibidos. A mayor número de ciclos de Pamidronato recibidos, existe mayor ganancia de densidad mineral ósea.

No existen diferencias significativas entre el grupo de prepúberes y el de postpúberes en cuanto a la BMD, con una $p = 0,353$. Significando este hecho que la BMD mejora independientemente de la edad y del desarrollo puberal de los pacientes.

- **Cambios en el AREA VERTEBRAL**

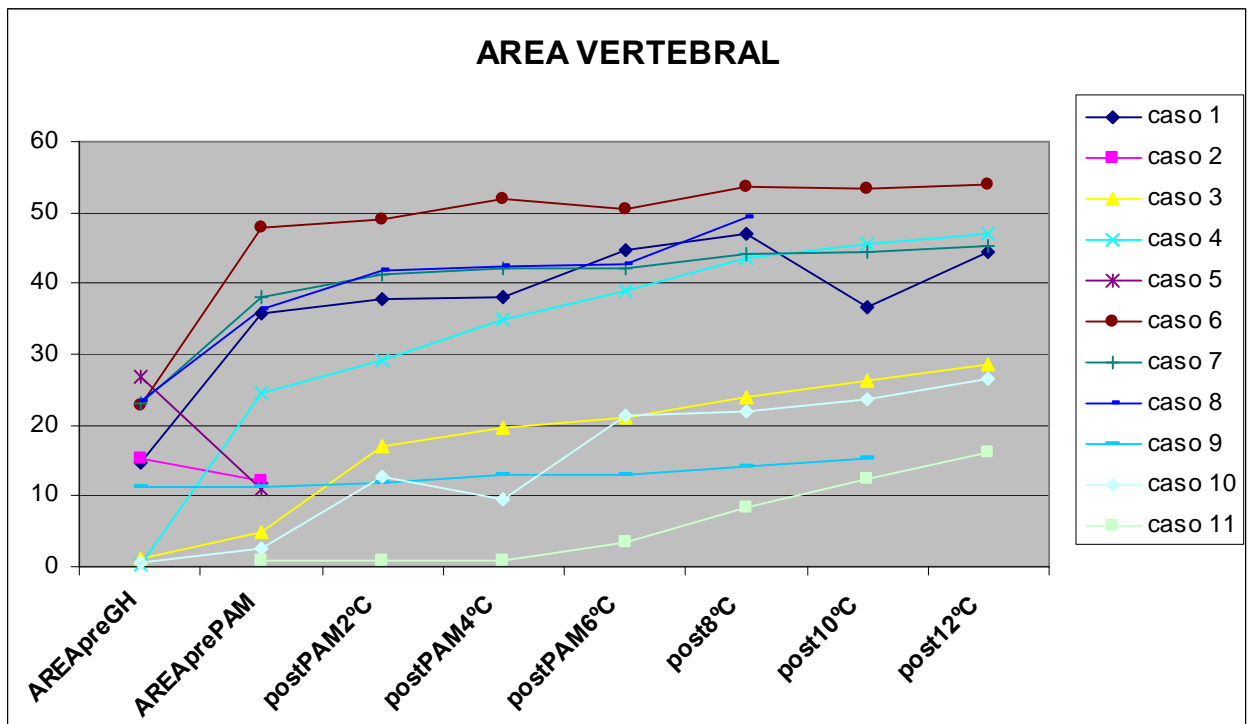
El área vertebral está expresada en valores absolutos en cm^2 . Esta se ha valorado antes de iniciar el tratamiento con GH y, una vez asociado el Pamidronato, antes de cada ciclo intravenoso.

En todos los casos se observa un incremento significativo del área vertebral, desde el inicio del tratamiento hasta el final del estudio. Pasando en el conjunto de pacientes de $10,92 \pm 10,4 \text{ cm}^2$ al inicio a $34,69 \pm 14,8 \text{ cm}^2$ al final.

Se han omitido los casos números 2 y 5 por no disponer de suficientes datos densitométricos al no poderse realizar esta técnica por la presencia de placas metálicas en la espalda de los pacientes.

En la siguiente tabla y gráfico podemos observar la evolución del área vertebral en los distintos casos, tras los tratamientos recibidos.

AREA (cm2)	TipoOI	AREA preGH	AREA prePAM	Post PAM2°C	Post PAM4°C	Post PAM6°C	Post 8°C	Post 10°C	Post 12°C
caso 1	IV	14,67	35,82	37,78	38	44,8	46,93	36,53	44,54
caso 3	III	1,18	4,9	16,92	19,58	20,97	23,83	26,39	28,5
caso 4	III	0,25	24,6	29,14	34,86	39,02	43,51	45,52	46,92
caso 6	IV	22,78	47,9	49,15	52,05	50,34	53,62	53,3	53,95
caso 7	IV	22,98	38,03	41,27	41,98	42,18	44,14	44,4	45,41
caso 8	IV	23,5	36,44	41,85	42,44	42,59	49,31	49,31	
caso 9	III	11,36	11,36	11,71	12,95	13	14,03	15,39	15,51
caso 10	III	0,66	2,48	12,68	9,59	21,46	22	23,74	26,65
caso 11	III	0,92	0,92	0,92	0,93	3,6	8,27	12,47	16,02
media		10,92	22,49	26,82	28,04	30,88	33,96	34,12	34,69
desviación		10,44	17,90	16,79	17,67	16,41	16,91	15,11	14,89



- Con el test de ANOVA de medidas repetidas se observan diferencias estadísticamente significativas en la evolución del área vertebral en el tiempo (con una $p < 0,001$).
- Sí se han encontrado diferencias significativas entre el grupo de prepúberes y el de postpúberes (con una $p = 0,006$). Este hallazgo era de esperar, ya que el área vertebral depende de la altura de las vértebras y ésta a su vez depende de la talla del individuo que se estudia, siendo mayor en los pacientes puberales. Sin embargo la ganancia de área vertebral ha sido estadísticamente significativa en ambos grupos de pacientes.
- Aplicando el test “a posteriori” de Bonferroni, la diferencia significativa en cuanto al área vertebral, existe entre el momento inicial (anterior a comenzar el tratamiento con GH) y el de después de todos los ciclos con Pamidronato intravenoso.

- No existe diferencia significativa en el área vertebral entre el inicio de la GH y el inicio del Pamidronato. Es decir, el área vertebral no se modifica con el tratamiento exclusivo con GH, pero sí mejora de manera significativa al asociar Pamidronato intravenoso.

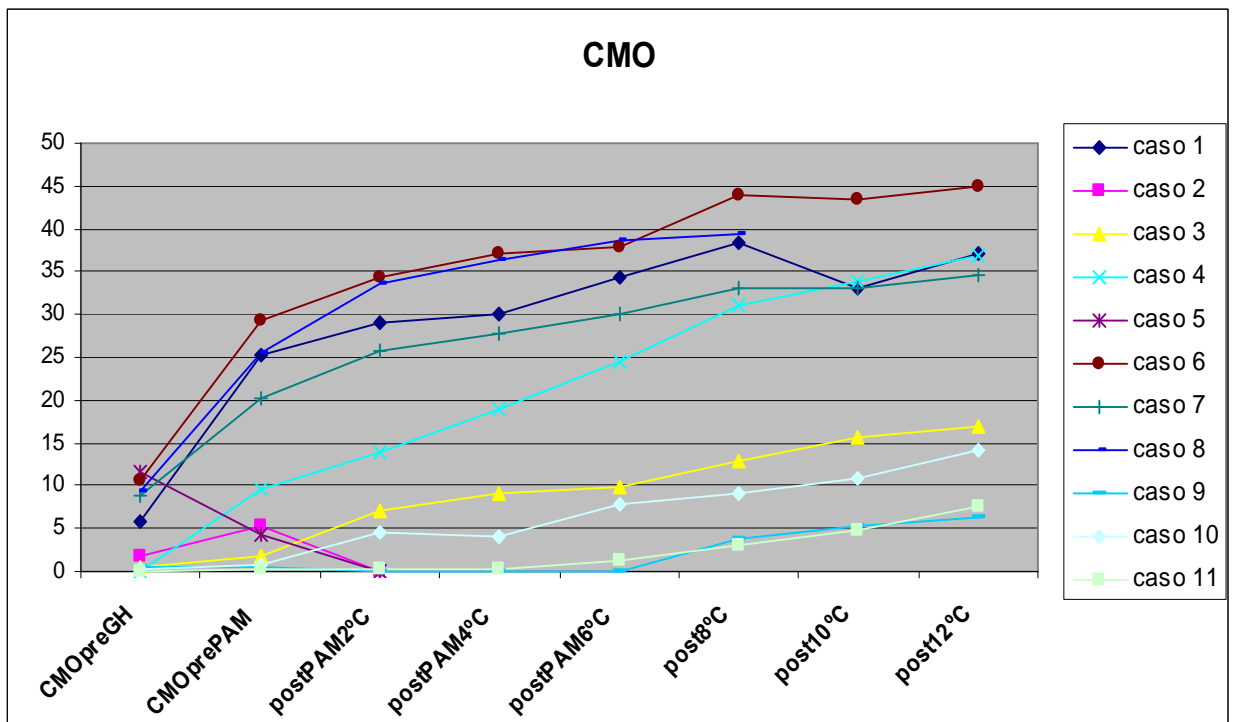
- **Cambios en el CONTENIDO MINERAL OSEO**

Los valores de contenido mineral óseo (CMO), se han expresado en valores absolutos en gramos. Estos valores han aumentado de manera significativa en todos los pacientes desde el inicio del tratamiento hasta el final del estudio.

Los valores del CMO están sobre todo relacionados con la altura de los pacientes, y no reflejan de una manera tan correcta el grado de mineralización de la matriz, a diferencia de la BMD. Sin embargo nos ha parecido interesante ver la evolución positiva del CMO en el conjunto de pacientes tras el tratamiento recibido.

Este valor de CMO ha pasado de un valor medio de $4,53 \pm 4$ gramos al inicio del estudio a $24,8 \pm 15$ gramos al final del mismo, como se refleja en las siguiente tabla y el siguiente gráfico.

CMO (gr)	TipoOI	CMO preGH	CMO prePAM	Post PAM2°C	Post PAM4°C	Post PAM6°C	Post 8°C	Post 10°C	Post 12°C
caso 1	IV	5,84	25,34	29,01	30,02	34,39	38,29	33,1	37,15
caso 3	III	0,4	1,7	7,04	9,07	9,89	12,81	15,69	16,84
caso 4	III	0,07	9,6	13,94	18,82	24,4	30,95	33,96	36,87
caso 6	IV	10,73	29,41	34,28	37,11	38	43,93	43,31	44,9
caso 7	IV	8,89	20,22	25,67	27,72	29,94	32,97	33,12	34,62
caso 8	IV	9,33	25,42	33,7	36,42	38,64	39,5		
caso 9	III	0,56	0,56	0	0,07	0	3,79	5,2	6,39
caso 10	III	0,21	0,87	4,66	4	7,8	9	10,9	14,06
caso 11	III	0,27	0,27	0,27	0,33	1,34	3,02	4,88	7,57
media		4,53	11,18	16,51	18,17	20,49	23,81	22,52	24,80
desviación		4,79	11,53	14,25	15,22	15,79	16,47	15,02	15,18



- Mediante el test de ANOVA de medidas repetidas existen diferencias significativas en la evolución del CMO en el tiempo, en el conjunto de pacientes (con una $p < 0,001$).
- También se encuentran diferencias significativas entre el grupo de prepúberes y el de postpúberes (con una $p = 0,006$). Quiere esto decir que al igual que ocurría en el área vertebral, el CMO es mayor en los pacientes puberales, ya que depende de la altura de los pacientes. Sin embargo esta ganancia es estadísticamente significativa en ambos grupos de edades.
- Con el test “a posteriori” de Bonferroni existe diferencia significativa respecto a la CMO entre el momento inicial (antes de iniciar la GH) y después de todos los ciclos de Pamidronato a partir del ciclo número 4.

- No existen diferencias significativas en el CMO entre antes de iniciar el tratamiento con GH y antes de iniciar el Pamidronato. Es decir, el CMO no se modifica significativamente con el tratamiento exclusivo con GH, pero sí mejora de manera estadísticamente significativa al asociar Pamidronato.

2.d. Otros cambios radiológicos

En todos los casos se ha realizado periódicamente RX de muñeca izquierda para valorar la edad ósea según el método de Greulich y Pile. Se ha realizado también RX de esqueleto al diagnóstico y posteriormente según las necesidades de los pacientes y a criterio fundamentalmente de los traumatólogos, por no irradiar excesivamente a estos pacientes.

En cuatro de los once casos se ha estudiado el grosor de la cortical y el diámetro diafisario de los metacarpianos, realizándose en RX de muñeca izquierda, después de una media de 2,75 años de tratamiento exclusivo con GH.

Como ha quedado expuesto, en todos los niños se han realizado varias densitometrías radiológicas de doble energía o DEXA (antes de la GH y antes de cada dos ciclos de Pamidronato) que nos han proporcionado mucha información sobre la morfología y la altura vertebral.

Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

- El tratamiento con GH supuso un incremento del grosor de la cortical y del diámetro diafisario (en mm), realizado mediante radiogrametría de los metacarpianos, en los cuatro casos estudiados.
- Aplicando el análisis estadístico, esta diferencia es significativa, tanto en el grosor de la cortical, como en el diámetro diafisario, al compararlos antes y después del tratamiento con GH después de una media de 2,75 años de tratamiento, como queda

expuesto en la tabla IV. Esta diferencia es significativa a pesar del pequeño número de casos estudiados.

Casos	Edad al inicio (años)	Años de tratamiento	Grosor de la cortical (mm)		Diámetro diafisario (mm)	
			inicio	final	inicio	final
1	10	2	76	90	173	185
2	7,2	4	59	83	150	185
3	6,7	3	48	78	135	151
4	5	2	54	58	145	156

Tabla IV: Estudio evolutivo del grosor de la cortical y del diámetro diafisario (mm) de 4 niños con osteogénesis imperfecta tratados con GH biosintética.

- Se demuestra la aparición de líneas densas de calcificación a nivel parametafisario en todos nuestros pacientes tratados con Pamidronato intravenoso. Los espacios regulares entre estas líneas corresponden a los intervalos entre los ciclos de tratamiento, demostrando que el crecimiento del hueso sigue produciéndose durante el tratamiento con Pamidronato.
- Estas líneas parametafisarias densas no se observan ni con la GH ni cuando el tratamiento con bifosfonatos se ha realizado de manera oral en vez de intravenosa. Con Alendronato oral se observa una banda uniforme de hipermineralización subepifisaria, correspondiente a la duración del tratamiento¹⁶⁵.

En las siguientes imágenes podemos observar las líneas parametáfisarias densas correspondientes a los distintos ciclos de Pamidronato intravenoso.



- Se produce un aumento de la altura de los cuerpos vertebrales, así como una ganancia en el área vertebral y en el contenido mineral óseo en todos los casos estudiados. Estos datos se han obtenido mediante los estudios densitométricos, pero también se han observado al realizar las RX de columna vertebral.
- La edad ósea ha sido, en todos los casos realizados, compatible con la edad cronológica, por lo que el tratamiento con GH y posteriormente con Pamidronato, no ha supuesto una aceleración de la edad ósea.
- Hay una tendencia a la no progresión y en ocasiones a la normalización de las deformidades de los huesos largos.
- Lo que sí ha empeorado en uno de nuestros casos (el caso número 2) es la deformidad vertebral (cifoescoliosis), que compromete la talla final y la calidad de vida, aunque la densidad mineral ósea haya mejorado.

2.e. Cambios bioquímicos

Se han evaluado los parámetros bioquímicos antes de iniciar el tratamiento con GH, antes de iniciar el Pamidronato intravenoso, y antes de cada uno de los los distintos ciclos de Pamidronato. Los resultados obtenidos en cuanto a los parámetros bioquímicos evaluados en nuestros pacientes han sido los siguientes:

- **Calciuria**

La calciuria se obtiene en orina de 24 horas y se cuantifica en mg/kg/día, siendo patológicos los valores por encima de 4.

Los valores medios de calciurias obtenidos en el conjunto de todos los pacientes, no han sido mayores de 4 mg/kg/día en ninguno de los tiempos evaluados.

En conjunto la calciuria es algo mayor después del tratamiento exclusivo con GH (con una media de 3,01 +/- 2,3) respecto al finalizar el estudio con el tratamiento combinado de GH más Pamidronato (que es de 2,7 +/- 0,9).

Sin embargo al aplicar el test de ANOVA de medidas repetidas, no existe diferencia significativa en cuanto a la calciuria de manera global y evolutivamente en el tiempo.

Cinco de nuestros once pacientes han presentado calciurias elevadas en algún momento del estudio, aunque sólo tres han precisado tratamiento con diuréticos tiacídicos. Estos tres casos son los siguientes:

- Caso nº 3: con 5 años y 5 meses se observa hipercalciuria en varias determinaciones, con valores máximos de de 8,7 mg/kg/día, por lo que se inicia tratamiento con Hidroclorotiazida. Tras el tratamiento la calciuria se normaliza, manteniéndose éste hasta los 7 años de edad, un año y 3 meses antes de iniciar el tratamiento con Pamidronato.
- Caso nº 5: con 12 años y 9 meses, ante la presencia de calciurias elevadas, se inicia tratamiento con Hidroclorotiazida. Este se mantiene durante 2 años y 4 meses. Tras el sexto ciclo de Pamidronato y ante la presencia de calciurias normales, se retira el tratamiento tiacídico. Posteriormente las calciurias han sido normales.
- Caso nº 7: a los dos años de iniciar el tratamiento con GH se observan hipercalciurias repetidas mayores de 4 mg/kg/día, por lo que se inicia tratamiento con Hidroclorotiazida con el que estuvo dos años. Este se retira al inicio del tratamiento con Pamidronato por normalización de las calciurias.

En la siguiente tabla se expone la evolución de las calciurias (en mg/Kg/día) en todos los pacientes en los distintos momentos del estudio. En rojo se han reflejado los valores superiores a 4 mg/kg/día.

	calciuria- preGH	prePAM	postPAM2º	postPAM4º	postPAM6º	potPAM8º	postPAM12º
Caso 1	3,8	3	2,9	3	3,29	2,9	2,9
Caso 2	1,6	1,6	1,58	5,3	1,9	2,8	3
Caso 3	0,7	8,7	2,4	2	2	2,3	1,8
Caso 4	3,5	1,45	1,67	1,47	3	3,1	3,2
Caso 5	5,2	5,8	4,42	4,5	3,15	4,3	3,5
Caso 6	1,25	1,9	3,2	2,3	2,3	4	2,7
Caso 7	5,3	1,97	3,47	3,5	2,9	1,3	4
Caso 8	3,5	2,9	2	1,5	0,32	1,25	3,8
Caso 9	4	4	6,67	3,2	3	4	2
Caso 10	1	0,76	2	3,8	3,4	1,28	2,9
Caso 11	1	1	2	2	1,6	1	0,9
Media	2,80	3,01	2,94	2,96	2,44	2,57	2,79
desviación	1,74	2,39	1,51	1,25	0,93	1,23	0,92

- **Fosfatasa alcalina**

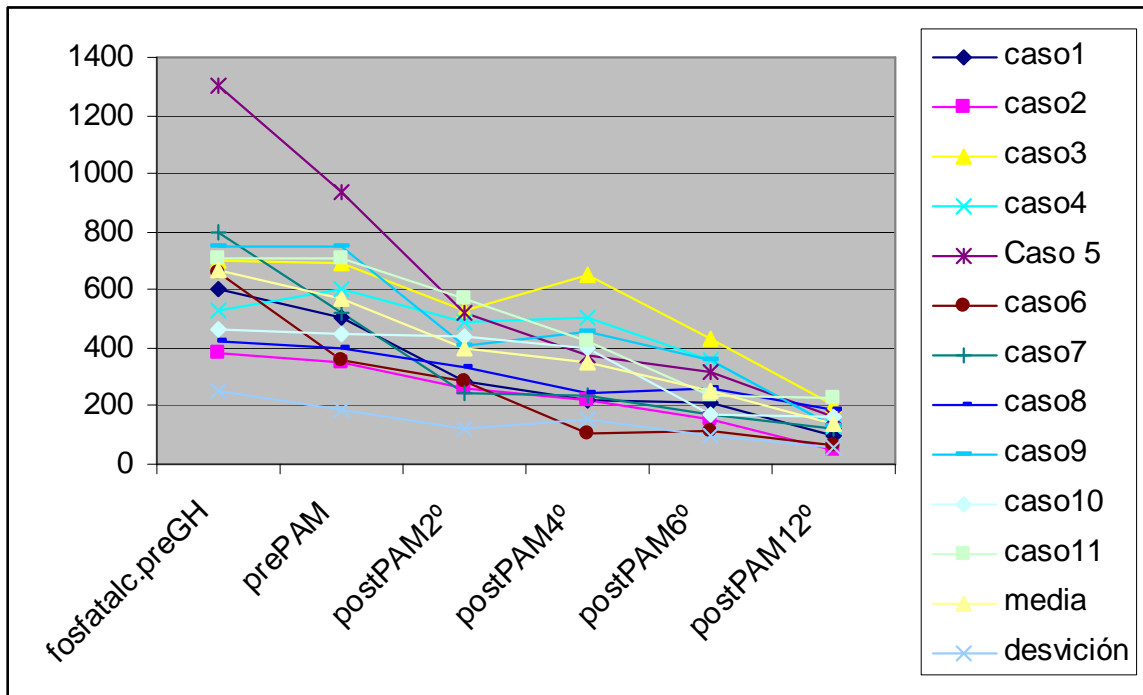
De manera global se ha observado una disminución progresiva de los valores de fosfatasa alcalina en el conjunto de pacientes y evolutivamente en el tiempo, como podemos observar en las siguientes gráficas. Esto podría corresponder a la evolución natural de los

valores de la fosfatasa alcalina, ya que con la edad y al ir finalizando el crecimiento, los valores de fosfatasa alcalina van disminuyendo.

Sin embargo no existen diferencias significativas entre el grupo de pacientes prepúberes y el de postpúberes, hecho que llama la atención puesto que en los niños prepúberes que están en fase de crecimiento, los valores deberían ser más altos.

En la siguientes tabla y gráfica se expone la evolución de las fosfatas alcalinas en todos los pacientes en los distintos momentos del estudio.

	Fosfat alc. preGH	prePAM	postPAM2º	postPAM4º	postPAM6º	postPAM12º
Caso 1	604	507	281	220	215	96
Caso 2	381	354	258	223	152	48
Caso 3	701	691	528	649	435	203
Caso 4	529	600	488	504	358	131
Caso 5	1299	932	521	371	314	164
Caso 6	663	359	283	106	114	65
Caso 7	799	523	244	235	168	122
Caso 8	425	398	333	247	259	187
Caso 9	752	752	403	454	355	134
Caso 10	460	451	441	395	175	159
Caso 11	710	710	570	427	237	225
media	665,73	570,64	395,45	348,27	252,91	139,45
desviación	251,65	184,50	120,82	157,70	101,41	55,50



- Mediante el test de ANOVA de medidas repetidas, se encuentran diferencias significativas de manera global en la evolución de la fosfatasa alcalina en el tiempo con una $p < 0,001$.
- Sin embargo no existen diferencias significativas entre el grupo de prepúberes y el de postpúberes ($p = 0,006$). Lo cual significa que los valores de fosfatasa alcalina disminuyen significativamente, independientemente de la edad y del desarrollo puberal de los pacientes.
- Con el test “a posteriori” de Bonferroni, existe diferencia significativa entre el momento inicial (antes de iniciarse el tratamiento con GH) y después de los últimos ciclos (de los ciclos números 6 al 12). También existe diferencia significativa entre el momento de antes de iniciar el Pamidronato y los ciclos 4, 6 y 12.

Es decir, los valores de fosfatasa alcalina disminuyen significativamente a partir de la asociación del Pamidronato, sobre todo a partir del ciclo número 4.

- Sin embargo no existen diferencias significativas en los valores de fosfatasa alcalina entre el inicio de GH y el inicio del Pamidronato. Quiere esto decir que el tratamiento exclusivo con GH no modifica significativamente los valores de fosfatasa alcalina.

- **Calcidiol**

Los valores normales de calcidiol según nuestro laboratorio son de 15 a 100 ng/ml. Valorados todos los pacientes en conjunto, el calcidiol está disminuído (con un valor medio menor de 15 ng/ml) después de llevar unos años de tratamiento exclusivo con GH y antes de asociar el tratamiento con Pamidronato intravenoso.

Sin embargo mediante el test de ANOVA de medidas repetidas, no se encuentran diferencias significativas en cuanto a los valores de calcidiol evolutivamente en el tiempo de manera global.

De manera individual hemos encontrado muchas variaciones en cuanto a los valores de calcidiol de un momento a otro del estudio. En nuestro estudio existen pacientes en los que estos valores están especialmente disminuídos en algún momento. En ocho de los once pacientes, hemos encontrado valores bajos de calcidiol (menores de 15 ng/ml) en más de una ocasión. Este hallazgo permitió insistir en el tratamiento con vitamina D en aquellos niños en los que los valores de calcidiol se encontraban especialmente bajos, obteniendo al final del estudio valores normales del mismo en todos los pacientes.

En la siguientes tabla se expone la evolución del calcidiol en todos los pacientes en los distintos momentos del estudio.

VitaminaD (calcidiol)preGH	prePAM	postPAM2°	postPAM4°	postPAM6°	pospam8	postPAM12°
5	6	12	10	5	20	16
6	6	4	11	24	13	20
24	14	13	11	36	41	25
31	25	25	31	20	23	18
9	11	19	17	5	11	19
19	5	20	20	12	13	27
20	7	6	12	11	15	18
17	4	14	10	30	30	19
16	16	19	13	13	12	22
19	19	20	19	23	39	32
17	17	29	46	22	16	27
16,64	11,82	16,45	18,18	18,27	21,18	22,09
7,68	6,88	7,55	11,16	9,98	10,86	4,99

- **Hormona paratiroidea (PTH)**

Los valores normales de hormona paratiroidea (PTH) en nuestro laboratorio (usando un método de quimioluminiscencia) han sido de 20 a 60 pg/ml en los primeros años de tratamiento incluido hasta el ciclo número 4 de Pamidronato. A partir del ciclo n° 6, por cambio en la metodología en nuestro laboratorio, los valores normales de PTH i han sido

de 6-40 pg/ml, que quedan reflejados en la gráfica con un color de fondo azul claro. Por eso aunque da la impresión de que los valores de PTH disminuyen a partir del ciclo número 6, éstos son valores normales para nuestros valores de referencia.

Globalmente los valores de PTH en los distintos momentos han estado dentro de los valores de referencia normales, y no se ha aplicado estudio estadístico.

En la siguiente tabla se exponen los valores de PTH en el tiempo en los distintos casos.

PTH-preGH	prePAM	postPAM2º	postPAM4º	postPAM6º	postPAM8º	postPAM12º
24	74	68	58	37	27	36
15	39	51	21	23	23	17
23	25	21	17	17	15	24
19	23	34	41	26	24	24
19	41	72	50	29	29	27
30	46	22	58	19	18	17
22	27	36	38	19	18	16
30	30	24	38	28	21	39
8	8	14	13	9	10	13
20	17	35	45	22	18	21
50	50	41	18	19	12	25
23,64	34,55	38,00	36,09	22,55	19,55	23,55
10,74	18,17	18,92	16,48	7,38	5,96	8,18

- **Osteocalcina**

Los valores normales de osteocalcina en nuestro laboratorio son de 3,2 a 12,2 ng/ml. Es un marcador bioquímico fundamentalmente indicativo de formación ósea.

En nuestro estudio los valores de osteocalcina parecen mejorar con el tratamiento exclusivo con GH, pasando de un valor medio de $11,35 \pm 6,4$ ng/ml a $13,88 \pm 9,2$ después de los años de terapia exclusiva con GH. Sin embargo estos valores disminuyen de manera global a partir de asociar el Pamidronato, pasando de $13,8 \pm 6,4$ antes de iniciarse el Pamidronato a $7,35 \pm 7,1$ al final del estudio.

Mediante el test de ANOVA de medidas repetidas, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de osteocalcina a lo largo del tiempo y de manera global.

También existen valores muy variables de osteocalcina dentro de un mismo sujeto. Pero en conjunto podemos suponer que los valores de osteocalcina disminuídos podrían indicar una disminución de la formación ósea en estos pacientes. Este hallazgo sin embargo no tiene significación estadística en nuestro estudio.

En la siguiente tabla se expone los valores de osteocalcina en todos los casos y a lo largo del estudio.

Osteocalcina preGH	prePAM	postPAM2º	postPAM4º	postPAM6º	postPAM8º	postPAM12º
10	8	9	7,2	8	7	9,9
12	12	7	3,5	8	3	1,9
14,7	22	13	16	13	8,3	9,8
6,6	26	0,4	12	1	44	24
5	1,1	7	3	6	2,3	1,8
9	16	0,6	10	1,1	0,3	4,6
12	14	17	10	1,7	0,6	1,1
14	4	3,5	0,3	0,9	1,8	1,9
27	27	7	5,6	17	0,03	14,2
12	20	7	5	1,4	5,4	2
2,6	2,6	11	15	1,6	13	9,7
11,35	13,88	7,50	7,96	5,43	7,79	7,35
6,41	9,24	5,00	5,07	5,55	12,66	7,12

- **Otros datos analíticos**

Además de los parámetros bioquímicos ya señalados, en todos los pacientes se han recogido, antes de iniciar el tratamiento con GH y antes de cada ciclo de Pamidronato intravenoso, los siguientes parámetros analíticos: bioquímica general (con fósforo y calcio séricos, perfil lipídico, función hepática y función renal), hemograma y calcio iónico (este último antes y después de la infusión de cada ciclo de Pamidronato).

En ninguno de los pacientes se han encontrado alteraciones hematológicas, ni de la función renal, ni de función hepática.

Durante el tratamiento con Pamidronato intravenoso según lo referido en la literatura puede aparecer hipocalcemia, con una disminución rápida del calcio iónico durante la infusión del primer ciclo¹⁴⁷. Esta hipocalcemia generalmente no está asociada con manifestaciones clínicas importantes. Por este motivo se sugiere que en los pacientes que van a recibir tratamiento con Pamidronato intravenoso, se realice una suficiente ingesta de calcio y una estrecha monitorización de los niveles de calcio sérico antes y después de cada ciclo de Pamidronato, sobre todo durante el primer ciclo.

En nuestro estudio no hemos encontrado en ninguno de nuestros pacientes niveles disminuídos de calcio, ni sérico ni iónico, en ningún momento. Tampoco hemos encontrado alteraciones en los niveles de fósforo en ningún paciente.

2.f. Reacciones adversas

Como efectos secundarios del Pamidronato hemos encontrado:

- Fiebre (con temperatura máxima de 39° C) o febrícula: han aparecido en todos los casos. En diez de los once casos ha aparecido exclusivamente en el segundo día del primer ciclo, y en un caso, además del primer ciclo, también ha aparecido fiebre en el segundo día del 2° ciclo;
- Malestar general, dolores articulares o molestias gastrointestinales con nauseas/vómitos: han aparecido en cinco casos;
- En un caso (caso número 7): ha aparecido hipertensión arterial diastólica con sudoración y rubefacción, de manera autolimitada, en el primer y segundo ciclos de Pamidronato;

- Todas las complicaciones han aparecido en el primer ciclo de tratamiento, sobre todo en el 2º día del mismo. Posteriormente en los siguientes ciclos no han vuelto a aparecer dichas complicaciones, salvo fiebre en el 2º ciclo en el caso número 3 e hipertensión también en el 2º ciclo en el caso número 7.
- No se han encontrado efectos secundarios importantes, ni alteración de las funciones renal, hepática, ni hematológica en ninguno de los once casos.
- En todos los casos se han observado líneas parametafisarias densas, correspondientes cada una de ellas a cada ciclo de Pamidronato intravenoso, como ya se ha comentado con anterioridad.
- Ha existido buena tolerancia de los dos fármacos y no hemos encontrado interacción entre ambos.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

Este estudio, como otros realizados y publicados en la literatura previamente, es un estudio observacional. La gran heterogeneidad clínica de las osteogénesis imperfectas unido a la baja incidencia de de esta enfermedad, sobre todo de las formas más severas como es el caso de nuestro estudio, hacen muy difícil el poder realizar estudios randomizados con casos controles a largo plazo y con un gran número de pacientes.

El interés de nuestro estudio, aunque el número de pacientes es pequeño (n = 11), radica en el número de años de evolución (13 años) y la utilización conjunta de dos fármacos para el tratamiento, la hormona de crecimiento y los bifosfonatos, hecho no publicado en la literatura hasta el momento actual.

La osteopenia y la gran fragilidad ósea son los hallazgos más importantes observados en las formas severas de las osteogénesis imperfectas. Estos hallazgos probablemente son el resultado de una anomalía estructural del tejido óseo¹⁸⁴, junto con una disminución del porcentaje de formación de hueso¹⁸⁵. Además los estudios bioquímicos e histomorfométricos demuestran que el aumento de la resorción ósea también contribuye a esta alteración^{98,185,186}.

El objetivo primordial de este estudio ha sido el tratamiento de los niños con formas severas de osteogénesis imperfectas a través de dos fármacos que permiten por una parte la disminución de la resorción ósea (a través de los bifosfonatos), y por otra parte el aumento

de la masa ósea mediante un aumento en la síntesis o formación de la matriz ósea (a través de la hormona de crecimiento o GH).

Aunque ya hemos comentado en el capítulo correspondiente los efectos de la GH y de los bifosfonatos en las OI y los distintos trabajos existentes en la literatura al respecto, vamos a repasar y resumir ambos aspectos.

Bifosfonatos

En el momento actual hay suficiente experiencia en cuanto al uso de bifosfonatos (BF) en la edad pediátrica y más concretamente a su efecto beneficioso en el tratamiento de la OI^{92,113,135,137,142,145,146,161}. La administración cíclica de Pamidronato intravenoso da lugar a un rápido incremento en la densidad mineral de las vértebras lumbares, como resultado de una mejoría en el balance entre la formación ósea y la resorción ósea, favoreciendo un incremento de la masa ósea.

El uso de los bifosfonatos ha sido estudiado ampliamente en los adultos para la osteoporosis senil, la enfermedad de Paget, para la hipercalcemia y para los dolores óseos de origen tumoral¹⁸⁷. En pediatría todavía no están claras las indicaciones clínicas concretas para su utilización, pero la patología en la que más se han utilizado los BF es en la osteogénesis imperfecta.

En la literatura existen muchos trabajos en los que se demuestra el efecto beneficioso del tratamiento con bifosfonatos en las OI. A través de los estudios de histomorfometría se sabe que en la OI existe un aumento de la actividad osteoclástica y de la resorción ósea, con disminución de la neoformación ósea, y en este sentido los bifosfonatos son útiles porque frenan el proceso de resorción ósea⁴¹.

El trabajo más importante en el que se demuestra por primera vez la utilidad de los BF en las OI severas aparece en 1998 por Glorieux y colaboradores¹³⁵. Este grupo estudia el efecto del tratamiento con Pamidronato intravenoso en 30 niños con OI severas, durante un

periodo medio de cinco años. Los efectos son espectaculares en cuanto a la evolución clínica, ya que se produce un alivio en el dolor crónico, disminución del número de fracturas y una mejoría de la calidad de vida de estos pacientes. Radiológicamente se demuestra un incremento en el grosor de la cortical de los huesos largos, evidenciando neoformación de hueso, junto con la aparición de líneas densas de calcificación a nivel parametáfisisario. Este tratamiento produce un incremento significativo en la densidad mineral ósea.

En otros estudios en los que se valoran datos bioquímicos¹⁵⁴, se muestra que con el tratamiento con BF se produce una disminución del metabolismo óseo y del turnover óseo, con mayor disminución de los marcadores de resorción ósea que los marcadores de formación ósea, predominando la formación ósea, lo que llevaría a una ganancia neta de masa ósea.

El grupo de pacientes que más se puede beneficiar del tratamiento con Pamidronato “a priori” son los niños por debajo de 2-3 años de edad, ya que presentan un mayor ritmo de crecimiento y de remodelado óseo que les hace más sensibles al tratamiento. Plotkin y colaboradores¹³⁷ estudian la utilidad del Pamidronato intravenoso en niños por debajo de los tres años de edad. Encuentran una ganancia de masa ósea, con tendencia a la normalización de la morfología de los huesos largos y de las vértebras, con incremento significativo de la densidad mineral ósea y con una reducción significativa en el número de fracturas. También en todos los niños menores de tres años tratados apreciaron una aceleración del crecimiento de causa no aclarada. Es probable que el tratamiento reduzca el número de microfracturas a nivel de los cartílagos de crecimiento, favoreciendo así la progresión de la talla. La recuperación de la altura de las vértebras también contribuye a esta mejoría de talla. Parece ser que cuanto más precozmente se trata a estos niños con formas severas de OI, mejor es la respuesta obtenida.

Los bifosfonatos también se han mostrado útiles en el tratamiento de formas leves de OI^{155,188}. En este último estudio Zacharin y colaboradores tratan 18 pacientes con formas menos severas de OI (tipo I y formas leves de OI tipo IV), encontrando que el tratamiento con Pamidronato mejora la calidad ósea, mejorando los síntomas clínicos, la movilidad, reduciendo las fracturas y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Además con este estudio se pretende reducir para un futuro la severidad y las consecuencias de la osteoporosis de estos pacientes cuando lleguen a adultos, mediante la mejoría del pico de masa ósea alcanzado en estos niños en la infancia-adolescencia.

Se ha intentado encontrar correlación entre la severidad clínica de la OI, la edad de inicio del tratamiento con Pamidronato, el tipo de mutación del colágeno y la respuesta al tratamiento¹¹⁹. Para ello Zacharin y colaboradores (2002)¹¹⁹ estudian 18 niños con OI tipo III y IV, en tratamiento con Pamidronato durante al menos dos años. En todos ellos el dolor óseo cesa de manera sustancial, mejora la movilidad y disminuye el porcentaje de fracturas, como en todos los trabajos presentados. El turnover óseo disminuye, pero no de manera significativa. La densidad mineral ósea a nivel lumbar se incrementa en una media de 124,7 % +/- 75,7 hacia los dos años de tratamiento, siendo mayor este cambio en la BMD en los pacientes más afectados. Existe un incremento en la altura vertebral de L4 del 68,5 % y del área vertebral del 85,4 %. Sin embargo no encuentran correlación entre la severidad clínica de la OI, la edad de comienzo del tratamiento y la respuesta al tratamiento.

Perspectivas de tratamiento futuros con bifosfonatos

En la actualidad se está estudiando la utilidad de los bifosfonatos administrados por **vía oral** durante largos periodos de tiempo en niños con OI^{113,152,164,165,189}.

El tratamiento con bifosfonatos por vía oral para los niños con OI ofrecería más ventajas que la vía intravenosa por varias razones. El tratamiento intravenoso requiere frecuentes

hospitalizaciones de los niños con el consiguiente inconveniente que esto supone para las familias y los pacientes. La terapia intravenosa además es más cara y requiere tres días de estancia hospitalaria. Por otra parte el tratamiento oral, si se demuestra su efecto beneficioso, podría ofrecer un posible beneficio adicional, como sería la mejora de la calidad ósea de una manera más uniforme en el tiempo y no en ciclos como ocurre con el Pamidronato¹⁶⁵.

DiMeglio y colaboradores en el año 2005¹⁶⁵ comparan el tratamiento de bifosfonatos administrados vía oral, frente a la administración intravenosa. Aunque es un grupo reducido de pacientes observan que la densidad mineral ósea incrementa en ambos grupos de igual manera, con disminución del número de fracturas, observando efectos similares después de 8 meses de tratamiento¹⁶⁵.

La mayoría de los trabajos en los que se utilizan bifosfonatos por vía oral en niños con OI se han realizado en grupos reducidos de pacientes y durante cortos periodos de tiempo. Por eso es necesaria la realización de más estudios para demostrar la eficacia y seguridad de los bifosfonatos administrados por vía oral durante largos periodos de tiempo en niños con OI.

También se está estudiando la eficacia y seguridad de otros bifosfonatos, tales como el Neridronato intravenoso^{160,167}, el ácido Zolendrónico intravenoso¹⁷², o el Risedronato oral en niños con OI. Todos estos tratamientos deben formar parte de trabajos de investigación y deben administrarse siguiendo determinados protocolos, en unidades especializadas en este tipo de patología, incluyendo además el consentimiento informado de los pacientes.

Interrupción del tratamiento con bifosfonatos

Como hemos comentado todavía no se sabe durante cuánto tiempo debe seguirse el tratamiento con Pamidronato intravenoso¹⁹⁰. Un argumento razonable podría ser que como

la OI es una enfermedad para toda la vida, el tratamiento sintomático con Pamidronato no debería interrumpirse nunca. Pero por otra parte, se sabe que los bifosfonatos permanecen en el esqueleto durante muchos años. Dado que no se conocen las consecuencias a largo plazo de este tratamiento durante la época de crecimiento en los niños, parece prudente y aconsejable limitar la exposición de niños y adolescentes con OI al Pamidronato u a otros bifosfonatos.

Además los efectos del tratamiento parecen ser menos evidentes según va aumentando la duración de la terapia. Por ejemplo, según algunos estudios la Z-score de la BMD lumbar se incrementa en 2.0 durante los dos primeros años de tratamiento, pero sólo un 0.6 entre los dos y los cuatro años de tratamiento¹⁴⁵. Los estudios histomorfométricos han mostrado que el grosor de la cortical del hueso ilíaco casi se duplica en los 2-3 primeros años de tratamiento con Pamidronato, pero los cambios son menores cuando el tratamiento se continúa durante tres años más.

En este sentido Rauch y colaboradores¹⁴⁵ han llevado a cabo la interrupción del tratamiento con Pamidronato en niños con OI que habían recibido al menos tres años de terapia. Han encontrado que durante los dos años siguientes a la interrupción del tratamiento, el turnover óseo aumenta, mientras que la BMD en Z-score lumbar disminuye. Aunque la actividad de la resorción ósea aumenta después de la interrupción del tratamiento, la excreción urinaria de NTX permanece menor que los niveles pretratamiento, lo que sugiere que el Pamidronato que se acumula en el tejido óseo durante los años de tratamiento con los ciclos intravenosos, tiene cierta actividad biológica al menos dos años después de la última dosis del fármaco. Aunque la BMD Z-score lumbar disminuye después de la interrupción del tratamiento, estos cambios son menores y más lentos comparados con los incrementos que se observan cuando se inicia el tratamiento con Pamidronato. Según este estudio la ganancia de masa ósea obtenida durante la terapia, se mantiene durante al menos

dos años después de la interrupción del tratamiento. Estos efectos son mayores en los niños en fase de crecimiento, que en los que ya han alcanzado talla adulta.

En resumen, los bifosfonatos han supuesto en los últimos años la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de las OI, y en la actualidad existe suficiente experiencia internacional que avala su utilización en este tipo de patología. De manera que los resultados positivos obtenidos en todos los estudios y la ausencia de efectos adversos, son suficientes para recomendar el uso de este tratamiento en todos los niños con OI en sus formas más severas o bien en aquellos en los que exista un importante compromiso vertebral. A pesar de los datos limitados que tenemos en cuanto a su efecto a largo plazo, parece ser poco ético el no tratar a los niños con OI severas con estos fármacos¹⁵⁶.

El tratamiento con bifosfonatos es un tratamiento sintomático, no curativo, que mejora sustancialmente la calidad de vida estos pacientes, ya que como hemos visto disminuye el dolor óseo y el número de fracturas, aumentando la movilidad y autonomía de los pacientes. Sin embargo quedan muchas dudas por resolver en cuanto al tiempo que debe durar el tratamiento, qué dosis óptima utilizar, edad de inicio, régimen terapéutico más idóneo, utilización de fármacos por vía oral o intravenosa, utilización de otros tipos de bifosfonatos, administración o no a formas leves de OI, etc. Hacen falta todavía más estudios en grupos más numerosos y durante más tiempo para llegar a conocer del todo la seguridad y eficacia a largo tiempo de estos fármacos.

Hormona de crecimiento

En cuanto al uso de la hormona de crecimiento (GH) en pediatría y su efecto positivo sobre el hueso en distintas patologías, existe también una larga experiencia^{119,122,123}. Distintos autores han ensayado el uso de la GH en los pacientes con

osteogénesis imperfecta^{39,59,61,126,128}. El objetivo ha sido mejorar el crecimiento, la densidad mineral ósea y la capacidad funcional motora de estos pacientes. Estos efectos se pretenden conseguir a través de tres mecanismos de los cuales es directamente responsable la GH: estimular el metabolismo óseo aumentando la aposición ósea, aumentar el crecimiento estatural, y realizar una acción positiva sobre el metabolismo del colágeno.

Sin embargo hay pocos ensayos controlados y además los resultados han resultado contradictorios y no concluyentes.

Los resultados obtenidos en trabajos realizados en pequeño número de pacientes sugieren que la GH puede acelerar la velocidad de crecimiento a corto plazo en algunos pacientes con OI⁶². El incremento del turnover óseo durante el tratamiento con GH ha sido descrito en estudios histomorfométricos de muestras de hueso ilíaco por Marini y colaboradores (año 2003)⁶². En este estudio aproximadamente la mitad de los niños tratados con GH presentaban un 50 % o más de incremento del porcentaje del crecimiento lineal respecto a la basal. La mayoría de los pacientes respondedores tenían formas moderadas de OI (es decir, OI tipo IV), y sólo los que respondían al crecimiento lineal tenían un incremento significativo en el Z-score en DEXA vertebral y una disminución significativa en las fracturas de los huesos largos. Después de un año de tratamiento los pacientes respondedores mostraban en la biopsia de cresta ilíaca un incremento significativo en el volumen del hueso esponjoso, en el número de trabéculas y en el porcentaje de formación ósea. Los respondedores también se caracterizaron por niveles más altos de PICP (propéptido carboxiterminal del procolágeno), indicando una mayor capacidad intrínseca para la producción de colágeno. Estos resultados muestran que la GH puede producir incremento en el crecimiento lineal de algunos niños con OI, a pesar de tener un colágeno anormal en su matriz ósea.

Otros autores⁴¹ sin embargo sugieren que como el turnover óseo ya está anormalmente elevado en los niños con OI severas no tratados, una mayor estimulación

producida con la GH no parecería ser un objetivo deseable, salvo que se realizara en combinación con otros fármacos, como los bifosfonatos.

En los estudios de cinética del calcio, después de un año de tratamiento con GH se observa que sí se aumenta el turnover óseo, pero la retención de calcio no cambia con respecto al pretratamiento¹²⁸.

En la mayoría de los estudios realizados en los que se trata con GH a los pacientes con OI^{59,61, 62,126,128}, éstos experimentan una mejoría del estado general, de la fuerza muscular y de la habilidad motora, aumentando así su actividad física. Estos mismos efectos han sido observados en todos los pacientes de nuestro estudio al poco tiempo de iniciar el tratamiento con GH, como detallaremos a continuación.

En resumen, todos los trabajos realizados con GH indican que dicha hormona se ha mostrado beneficiosa en las formas menos graves de OI (tipos I y algunas de la tipo IV), ya que aumenta el contenido mineral óseo, estimula el remodelado óseo y mejora la velocidad de crecimiento. Pero no estaría indicada en formas más severas de OI (sobre todo la tipo III), ya que estimularía la síntesis de un colágeno anormal, y una mayor destrucción del mismo.

Bifosfonatos más hormona de crecimiento

El uso combinado de GH y bifosfonatos ha sido utilizado en la osteoporosis del déficit de GH en la edad adulta¹⁹¹, pero no existen publicaciones de su uso en pediatría, ni en pacientes con OI.

Como comentábamos en la hipótesis de nuestro trabajo, el uso combinado de GH más bifosfonatos podría ser útil en el tratamiento de las OI puesto que teóricamente favorecería la ganancia de contenido mineral óseo por dos mecanismos distintos y complementarios: la GH favorecería fundamentalmente el proceso de formación ósea,

mientras que los bifosfonatos inhibirían el proceso de resorción ósea. Distintos autores³⁹ sugieren la realización de protocolos usando concomitantemente GH y bifosfonatos para el tratamiento de las OI, sin embargo hasta el momento actual no se ha publicado nada al respecto.

Nuestro trabajo aporta novedad, no sólo por ser uno de los pocos en los que utiliza el tratamiento combinado de GH más Pamidronato en los niños con OI severas, sino también por el tiempo de evolución (13 años) y por haber conseguido llegar a talla adulta en muchos pacientes. A continuación vamos a proceder a comentar y discutir los resultados obtenidos.

2.- MEJORÍA CLÍNICA

En este trabajo hemos observado que la utilización de GH y posteriormente el uso combinado de GH más Pamidronato intravenoso en ciclos, es un tratamiento efectivo en los niños con OI severas en cuanto a la mejoría clínica, disminuyendo de manera significativa dos de los factores más limitantes de esta enfermedad, como son las fracturas y el dolor óseo crónico. Vamos a comentar los cuatro aspectos estudiados en el apartado de la mejoría clínica que son: incidencia de fracturas, deformidades óseas, dolor óseo y calidad de vida.

2.a. Número de fracturas

En nuestro estudio se ha observado una disminución en el número de fracturas al año en todos los pacientes después de los dos tipos de tratamientos realizados, pasando de una media de 4,2 fracturas al año antes de iniciar el tratamiento con GH a una media de 1,7

fracturas al año tras el tratamiento sólo con GH y posteriormente a una media de 0,3 fracturas al año después del tratamiento combinado de GH más Pamidronato. Algunos pacientes incluso no han vuelto a presentar fracturas tras el tratamiento y otros las han tenido en relación a traumatismos más importantes a los ocurridos antes del tratamiento.

Mediante el test de ANOVA de medidas repetidas, se observa una disminución del número de fracturas al año evolutivamente en el tiempo, con una diferencia estadísticamente significativa (con una $p < 0,001$). No se observan diferencias significativas entre el grupo de prepúberes y el de púberes. Sin embargo al aplicar el test de Bonferroni observamos que con el tratamiento exclusivamente con GH, aunque sí disminuyen el número de fracturas al año, esta diferencia no es estadísticamente significativa y sí lo es cuando se asocia el Pamidronato intravenoso.

Esta disminución en la incidencia de fracturas tiene lugar a pesar de que el riesgo de fracturas está aumentado, fundamentalmente debido a una mayor movilidad y un mayor grado de actividad física que presentan estos niños tras el tratamiento.

Es cierto que está descrita la disminución de la incidencia de fracturas en los pacientes con OI según avanza la edad, de manera que el porcentaje de fracturas es mayor en los niños menores de 2 años que en otros grupos de edad. Sin embargo en nuestro estudio hemos observado una disminución en la incidencia de fracturas en los dos grupos, púberes y prepúberes, de manera significativa, independientemente de la edad.

Antes de iniciar el tratamiento las fracturas eran espontáneas o por mínimos traumatismos, sin embargo durante el tratamiento, tanto con GH como combinado, las fracturas ocurren ante traumatismos importantes o debido a las grandes deformidades de los huesos largos (“fracturas por estrés”). Incluso muchos pacientes no han vuelto a presentar ningún tipo de fracturas tras el tratamiento.

Distintos estudios también han referido la disminución del porcentaje de fracturas en los niños con OI tratados exclusivamente con bifosfonatos^{95,135,137,148,149}. Este hecho no

se ha observado en el grupo control de pacientes con OI de la misma edad no tratados con bifosfonatos. Esto sugiere que la disminución de las fracturas es un efecto directo de la terapia, y no debido a la disminución que existe en la evolución natural de los niños con OI en cuanto a la incidencia de fracturas según va aumentando la edad¹⁹².

La razón de la eficacia del tratamiento con bifosfonatos en la reducción de la incidencia de fracturas es todavía especulativa. El aumento de la movilidad de los niños durante el tratamiento podría permitir un incremento de la fuerza muscular, que por otra parte ya está inducido por el propio tratamiento¹⁶¹. En este último trabajo Montpetit y colaboradores demuestran que existe un incremento de la fuerza muscular de manera significativa, que ya se puede observar a los cuatro meses después de la infusión del primer ciclo de Pamidronato. Esta ganancia se mantiene por lo menos durante dos años de tratamiento.

También parece estar demostrado que el uso del Pamidronato en los niños con OI permite una disminución en el porcentaje de microfracturas^{134 156}, sobre todo a nivel de los cartílagos de crecimiento.

Por tanto, el tratamiento con Pamidronato intravenoso permitiría un incremento de la fuerza muscular, una disminución en el porcentaje de fracturas y un aumento en la movilidad^{41,42,161}. Este aumento de la actividad física tiene a su vez un efecto positivo sobre el hueso y probablemente tenga una acción sinérgica con el tratamiento medicamentoso¹⁹³.

Por otra parte sabemos que la hormona de crecimiento actúa también indirectamente aumentando la fuerza y la masa muscular, beneficiando la ganancia de masa ósea. A nivel experimental se ha demostrado que las fracturas en ratas consolidan más rápidamente si se les trata con GH, ya que a las dos semanas el callo de fractura ya está prácticamente consolidado, y no así en el grupo control no tratado, siendo ambos grupos de ratas no deficitarias en GH. El examen histológico de la zona de fractura en estas ratas

demonstró una gran y mayor formación de hueso nuevo en las tratadas con GH frente a las no tratadas ¹²¹. Tanto por promover la formación de hueso nuevo como por incrementar la aposición de sales cálcicas, la GH incrementa la masa ósea, hace a los huesos más resistentes y además por su capacidad anabolizante proteica, favorece la recuperación de las fracturas ^{3, 118,119,122,123}.

Por eso creemos que en nuestro estudio el uso combinado de GH más Pamidronato podría potenciar todos los efectos positivos sobre el hueso antes mencionados, y permitir la mejoría clínica con disminución del porcentaje de fracturas y aumento de movilidad y de la fuerza muscular.

2.b. Deformidades óseas

Las formas severas de OI se caracterizan por una deformidad ósea progresiva, junto con el incremento de la fragilidad ósea.

Según algunos autores¹³⁷ el tratamiento precoz con Pamidronato intravenoso en los niños con OI, parece prevenir y/o mejorar las deformidades óseas en estos pacientes, sobre todo en los niños más pequeños, por debajo de los tres años de edad¹³⁷. Antes del tratamiento en estos niños con formas severas de OI existe una deformidad muy importante de los cuerpos vertebrales, con vértebras bicóncavas, aplanadas y con un cartílago distal muy fino o indetectable. Durante el tratamiento con Pamidronato en este grupo de edad, no se vuelven a observar nuevas compresiones vertebrales, aumentando incluso el tamaño y la altura vertebral observado mediante las RX laterales de la columna, igual que ocurre en los niños normales en fase de crecimiento. También en los estudios densitométricos se observa un aumento significativo del área vertebral. Sin embargo en el grupo de niños controles con OI no tratados, el área vertebral disminuye de manera significativa como consecuencia del

colapso vertebral. También se observa un aumento en el grosor cortical y una disminución en las deformidades de los huesos largos en todos los pacientes tratados¹³⁷.

Según los distintos estudios el tratamiento con Pamidronato permite mejorar la calidad del hueso, con un aumento del grosor de la cortical, tanto de las vértebras como de los huesos largos, permitiendo por tanto una mejoría de la estabilidad del hueso y de su fuerza, haciéndole menos deformable que antes del tratamiento^{141,188}.

En nuestro estudio hemos observado un incremento significativo del área vertebral mediante DEXA (L2-L4) en todos los pacientes desde el inicio del tratamiento hasta el final del mismo, pasando de un valor medio del área vertebral de 13,96 cm² +/- 10 a un valor al final del estudio de 34,69 cm² +/- 14,8. Incluso se puede observar un “enderezamiento” de la columna vertebral en las RX de columna y en las imágenes densitométricas. Como ya hemos comentado, sólo en uno de nuestros pacientes (caso número 2) la deformidad de la columna vertebral ha sido tan importante que ha empobrecido el pronóstico, a pesar sin embargo de la buena ganancia de masa ósea. Probablemente este hecho se haya debido al inicio tardío del tratamiento en esta paciente. Así mismo hemos observado en todos nuestros pacientes una estabilización de las deformidades de los huesos largos tras el tratamiento con GH, que persiste al asociar Pamidronato. De manera que estas deformidades no sólo no han ido a más, como correspondería a su evolución natural, sino que se han estabilizado. Incluso se ha observado disminución de estas deformidades de huesos largos en algunos casos, sobre todo en los que el tratamiento se ha iniciado de manera precoz, con enderezamiento de los mismos. Estos hallazgos se han observado mediante la exploración física o mediante radiografías realizadas a los pacientes.

Cuando las deformidades han sido importantes, y una vez alcanzada una buena masa ósea tras el tratamiento, se ha procedido a la corrección quirúrgica de las mismas, mediante osteotomías correctoras y colocación de clavos intramedulares.

2.c. Disminución del dolor óseo

Otro de los efectos observados en todos nuestros pacientes es la existencia de una importante disminución del dolor óseo crónico, tanto al iniciar el tratamiento con GH, como posteriormente al asociar el Pamidronato intravenoso.

Antes de iniciar el tratamiento con GH muchos pacientes presentaban un dolor óseo tan importante que invalidaba su calidad de vida. Este dolor se manifestaba en los niños pequeños con un llanto frecuente, irritabilidad e incapacidad para conciliar el sueño. En los niños mayores con una necesidad de tomar frecuentemente analgésicos para el dolor y una disminución importante de su actividad y movilidad, refiriendo ellos mismos esta situación de dolor crónico.

Al iniciar el tratamiento con GH se observó una espectacular disminución del dolor óseo, con mejoría de la calidad de vida, mayor movilidad y grado de autonomía. Este efecto se potenció al asociar Pamidronato, incluso desde la infusión del primer ciclo intravenoso.

Con el tratamiento exclusivo con Pamidronato intravenoso, distintos autores también han descrito la disminución del dolor óseo como la respuesta clínica más precoz existente al iniciar el tratamiento con los ciclos intravenosos¹³⁵. Todos los autores observan una espectacular y progresiva disminución del dolor y una mejoría del estado general a partir de las 2 a 10 semanas de comenzar el tratamiento con Pamidronato intravenoso¹⁵⁶. En este último estudio¹⁵⁶ antes del tratamiento la media de días al mes con dolor referido por los pacientes era de unos 30 días al mes. Después de dos años de tratamiento disminuye de 30 a 0 días al mes ($p < 0,001$) y después de 2 a 9 años de tratamiento esta mejoría se mantiene. De manera que después del tratamiento ningún paciente necesita analgésicos para el dolor, salvo en caso de presentar fracturas¹⁵⁶.

Una de las causas de la disminución del dolor óseo en estos niños podría ser la disminución en la incidencia de fracturas. Sin embargo la reducción tan marcada en el dolor que tiene lugar a las pocas semanas del primer ciclo de Pamidronato intravenoso, es anterior a la disminución en el porcentaje de fracturas. Pueden influir otra serie de factores, como podrían ser los cambios existentes a nivel de las citoquinas o la reducción en el turnover óseo. Según distintos estudios parece ser que el Pamidronato intravenoso tiene en sí mismo un efecto analgésico. De hecho algunos autores sugieren que los bifosfonatos pueden reducir el dolor óseo en pacientes adultos con lesiones osteolíticas, como en metástasis o en el mieloma múltiple¹⁹⁴.

A su vez la reducción del dolor que ocurre precozmente permite realizar más actividad física y una mejor rehabilitación y fisioterapia, que a su vez afecta positivamente al hueso y puede afectar a la disminución en la incidencia de fracturas¹⁵⁶.

En nuestro estudio uno de los signos que refieren algunos pacientes más mayores, una vez suspendida la GH y recibiendo sólo Pamidronato intravenoso, es la recurrencia de los dolores justo antes de recibir el siguiente ciclo, más o menos hacia los tres o cuatro meses de haber recibido el anterior ciclo. En algún paciente también hemos observado que cuando se cambia al tratamiento con bifosfonatos orales, refiere que el dolor no mejora tanto y precisa volver a los ciclos de Pamidronato intravenoso.

En cuanto a la mejoría del dolor óseo observada en todos nuestros pacientes al iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento, se sabe que dicha hormona a parte de los efectos positivos directos sobre el hueso ya comentados, paralelamente tiene efectos indirectos que también benefician la ganancia de masa ósea, como son el incremento de la fuerza y de la masa muscular, ya que la actividad muscular estimula la aposición de calcio y la formación de hueso nuevo^{119,120}. La GH incrementa la masa ósea, hace más resistentes a los huesos y favorece la recuperación de fracturas. Todo esto podría intervenir en la disminución del dolor óseo observado en nuestros niños con OI tratados sólo con GH.

Nosotros creemos que la asociación de ambos fármacos (GH y Pamidronato) ha permitido, tanto cada fármaco de manera individual, como conjuntamente, la mejora espectacular del dolor en estos niños. Sin embargo hacen falta más estudios en mayor número de pacientes y con ensayos randomizados, para confirmar todos estos hallazgos.

2.d. Calidad de vida

Una de las consecuencias más importante observadas en nuestro estudio, es que el tratamiento inicialmente con GH y después combinado de GH más Pamidronato, ha permitido una mejora muy importante de la calidad de vida en todos los pacientes con OI severas. Hemos observado en todos los casos:

- Una gran mejoría del estado general, probablemente en relación a la disminución del dolor óseo y a la disminución del número de fracturas. Como hemos comentado además la disminución del dolor óseo, que ocurre precozmente tras el tratamiento, ha permitido una mayor movilidad y rehabilitación, afectando de manera positiva sobre el esqueleto y también a la disminución de las fracturas.
- Una mejoría de la fuerza muscular. Sabemos que este hecho no sólo se debe a la utilización de la GH como hormona anabolizante proteica, sino que también está descrito el aumento de la fuerza muscular en los pacientes tratados sólo con bifosfonatos¹⁶¹;
- Una mayor movilidad y grado de autonomía. La asociación de GH más Pamidronato ha permitido una mejoría en el desarrollo motor en los niños más pequeños y en los más mayores ha permitido mayor movilidad y grado de autonomía. Se ha conseguido la deambulacion en todos nuestros pacientes, la

mayoría sin ayuda, salvo en el caso número 2 que como ya hemos comentado por el gran compromiso vertebral que presenta sigue utilizando silla de ruedas.

- Todo esto ha permitido una mejor calidad de vida en todos los pacientes, pudiendo realizar actividades que antes del tratamiento no podían, como jugar, correr, montar en triciclo, hacer deporte, incluso tareas corrientes como valerse por ellos mismos para manejarse por casa. Permitiendo acudir a la escuela a muchos niños que antes estaban “encerrados” en casa y permitiendo así su integración social. Este ha sido uno de los logros más positivos y satisfactorios del tratamiento con GH y Pamidronato en estos niños con formas severas de OI.
- Para conseguir esta mejoría de la calidad de vida, es muy importante la coexistencia de una buena rehabilitación y un buen apoyo de la cirugía ortopédica, mediante la colocación adecuada de clavos intramedulares y la estabilización de las deformidades óseas.

3.- PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

3.a. Talla

La talla baja extrema es uno de los hallazgos más típicos de las formas severas de OI. La etiología de la talla baja en las OI no está muy aclarada y posiblemente sea de origen multifactorial, como se ha expuesto en el capítulo correspondiente a la introducción. Es verdad que en esta talla baja puede contribuir la existencia de una compresión vertebral, la cifoescoliosis, las deformidades de los miembros inferiores, así como la desintegración de los cartílagos de crecimiento¹⁴⁶. Sin embargo puede existir talla baja en las OI aunque no estén presentes los hallazgos anteriormente mencionados. En los niños con OI severas la velocidad de crecimiento está muy reducida antes de los 6 ó 7 años de edad y en los años posteriores el crecimiento generalmente sufre un gran estancamiento¹⁹².

En los pacientes de nuestro estudio el crecimiento está muy comprometido antes de comenzar el tratamiento con GH (la media de la talla es de -3,84 SD), sobre todo en las OI tipo III. Con el tratamiento exclusivo con GH no se consigue una mejoría del crecimiento, es más, existe incluso una disminución de la talla en desviaciones estándar, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Pero con el tratamiento combinado con GH y Pamidronato, la velocidad de crecimiento no sólo no se estanca como ocurriría en la evolución natural de estos pacientes, sino que el crecimiento aumenta de manera significativa evolutivamente en el tiempo. Este incremento de talla es estadísticamente significativo (al aplicar el test de ANOVA de medidas repetidas) con una $p = 0,004$. Además no existen diferencias entre el grupo de prepúberes y el de púberes, lo que indica que la ganancia de crecimiento es independiente de la edad. Como hemos visto con el tratamiento exclusivo con GH no existen diferencias

significativas en cuanto a la talla en SD, de manera que el tratamiento sólo con GH no ha mejorado la velocidad de crecimiento ni la talla. Sin embargo sí existen diferencias significativas cuando se asocia el Pamidronato intravenoso.

Este incremento significativo de talla no está recogido en la literatura cuando el tratamiento se realiza sólo con Pamidronato¹³⁵. En los estudios con tratamiento exclusivo con Pamidronato se observa una ganancia de talla y no un estancamiento como sería en su evolución natural, pero esta diferencia no es significativa¹³⁵. Ni siquiera cuando el tratamiento se realiza precozmente, antes de los tres años de edad¹³⁷. Zeitlin y colaboradores observan también que después de cuatro años de tratamiento con Pamidronato intravenoso existe una ganancia de talla en las OI moderadas-severas, siendo mayor la ganancia de crecimiento en las formas más severas (tipos III y IV) que en las más leves (tipo I)¹⁴⁶.

No se sabe bien el mecanismo por el que el Pamidronato incrementa el crecimiento en las formas moderadas-severas de OI, aunque se sabe que puede influir la mejora de las deformidades de huesos largos y el menor aplastamiento vertebral. Parte de este aumento de crecimiento en los niños tratados con bifosfonatos es debido probablemente al incremento de la talla de los cuerpos vertebrales, que no aparece en los grupos control de niños no tratados con las mismas características¹³⁷ en los que existe un mayor aplastamiento vertebral. Además es probable que el tratamiento con Pamidronato reduzca el número de microfracturas a nivel de los cartílagos de crecimiento, favoreciendo así la progresión de la talla, sobre todo en los niños más pequeños^{156,137}.

Una de las dudas iniciales que se planteaba al empezar a utilizar el tratamiento con Pamidronato intravenoso era su potencial efecto negativo sobre el crecimiento cuando el fármaco era utilizado durante largos periodos de tiempo. Pero según distintos estudios con el tratamiento con este fármaco no sólo no existe un efecto negativo sobre el crecimiento

longitudinal de los niños con OI, como en un principio se especulaba¹⁴⁶, sino que incluso existe una mejoría del mismo.

En cuanto a la GH, su efecto positivo sobre el crecimiento en niños con OI se basa en varios mecanismos:

- por un lado estimula el metabolismo óseo¹¹⁹ aumentando sobre todo la aposición ósea;
- por otro lado aumenta el crecimiento estatural, ya que la deficiencia de crecimiento es constante en las OI severas y frecuente en las formas leves y moderadas de esta enfermedad, aunque este déficit de crecimiento es de causa multifactorial no del todo aclarada⁴⁵;
- además la GH tiene una acción positiva sobre el metabolismo del colágeno. Se ha descrito que estimula la expresión en cultivos de osteoblastos, del factor de crecimiento IGF-I y de la IGFBP3¹³, regulando a su vez la síntesis de colágeno tipo I. Los osteoblastos tienen receptores para IGF-I y responden tanto a la IGF endógena como exógena, acelerando la proliferación e incrementando la síntesis de DNA y colágeno.

En nuestro estudio el tratamiento exclusivo con GH no ha supuesto una mejoría significativa de la talla, pero con su asociación al Pamidronato no sólo hemos observado un efecto positivo sobre el crecimiento, sino que la ganancia de talla ha sido estadísticamente significativa en todos los pacientes.

Creemos que la asociación de GH al tratamiento con Pamidronato ha permitido esta ganancia significativa del crecimiento que no había sido descrita anteriormente en los niños tratados sólo con Pamidronato. De hecho en uno de nuestros pacientes (caso número 10) en el que se ha tenido que retirar la GH antes de finalizar el crecimiento, después de su suspensión ha existido una disminución significativa de la talla en desviaciones estándar,

pasando de -2,3 a -3,6 DS tras la retirada de GH. En el resto de los pacientes la GH se ha suspendido al conseguir una talla adulta.

También merece la pena comentar el caso número 6 de nuestra serie que fue diagnosticado de OI tipo IV por el gran dolor óseo crónico, la invalidez que ello le producía, la gran osteopenia, junto con la cifoescoliosis y otros hallazgos. Sin embargo llegados al final del estudio, la talla final ha sido excepcionalmente buena (de + 0,3 DS), incluso por encima de su talla diana. No sabemos si este hecho es por el tratamiento recibido de GH más Pamidronato o porque se trate de una forma más severa de OI tipo I.

Como ya se ha comentado, el tratamiento en las OI exclusivamente con GH sólo estaría indicado en las formas leves de las mismas (tipos I) y algunas formas moderadas (tipos IV) en las que existe una cantidad reducida de un colágeno que es estructuralmente normal^{59,61}. Pero no estaría indicada en las formas severas de OI (tipo III), porque se estimularía la síntesis de un colágeno anormal.

Sin embargo la asociación de GH más Pamidronato intravenoso, aporta los efectos beneficiosos de ambos fármacos, sin existir interferencias entre ambos según nuestra experiencia, mediante mecanismos distintos y complementarios. Con esto hemos conseguido los mismos efectos positivos sobre el hueso que en los trabajos publicados de tratamiento sólo con Pamidronato, pero hemos conseguido además y a diferencia de ellos, una mejora significativa de la talla al final del estudio.

Las líneas escleróticas densas que aparecen en las metafisis de los huesos largos durante el tratamiento con Pamidronato intravenoso han sido descritas en todos los estudios realizados en niños con este fármaco^{135,144,163}. También las hemos observado en todos nuestros pacientes. Mientras existe crecimiento longitudinal, cada uno de los ciclos de infusión de Pamidronato origina una línea transversa densa en las metafisis de los

huesos largos. La naturaleza histológica de estas líneas escleróticas es desconocida, ya que no se puede realizar biopsia en el cartílago de crecimiento de los huesos largos, que es donde se depositan estas líneas. Pero se especula que estas líneas están constituidas por cartílago calcificado y que pueden estar producidas por mecanismos similares a los que originan las líneas transversas que aparecen en las metafisis de los huesos en crecimiento después de eventos inespecíficos como la fiebre o las fracturas¹⁹⁵. Parece ser que se producen porque los osteoblastos depositan matriz ósea en el lado metafisario del cartílago de crecimiento. Los espacios regulares entre estas líneas corresponden a los intervalos entre los ciclos de tratamiento, demostrando que el crecimiento del hueso sigue produciéndose durante el tratamiento con Pamidronato.

Estas líneas parametafisarias densas no se observan cuando el tratamiento con bifosfonatos se realiza de manera oral en vez de intravenosa. Con Alendronato oral se observa una banda uniforme de hipermineralización subepifisaria, correspondiente a la duración del tratamiento¹⁶⁵.

3.b. Peso

Algunos niños con OI presentan una ganancia excesiva de peso durante el tratamiento con Pamidronato intravenoso¹⁴⁶. Este hecho es perjudicial para su enfermedad por suponer una mayor carga para el esqueleto y por interferir con la rehabilitación física. Se desconoce el mecanismo de esta ganancia ponderal, pero parece ser que el Pamidronato tiene un efecto positivo en el manejo de la energía corporal. Por eso a los niños con OI tratados con Pamidronato se les debe monitorizar estrechamente el peso y el IMC.

En nuestro estudio todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con GH presentaban un peso por debajo de los valores normales de referencia (con una media de -2,15 SD), pero esta disminución no era tan acusada como la media de la talla (que se encontraba en -3,84 SD).

Con el tratamiento primero con GH y después combinado con Pamidronato, el peso en desviaciones estándar aumenta, pasando de una media de -2,15 antes de iniciar la GH, a -1,87 antes del Pamidronato y a -1,55 al final del estudio. Aunque existe una tendencia a ganar peso en SD durante todo el tratamiento, esta diferencia no ha resultado significativa mediante el test de ANOVA, ni globalmente, ni comparando el grupo de prepúberes con púberes.

En cuanto a la evolución de los IMC hemos observado un incremento del mismo tras el tratamiento exclusivo con GH, pasando de una media de IMC inicial de 15,9 % a 20,2 % tanto antes del Pamidronato, como al final del estudio. Pero como el IMC se modifica con la edad, al evaluar el IMC en desviaciones estándar (SD) en función de la edad y sexo, antes de iniciar el tratamiento con GH el IMC se encuentra en un valor medio de -0,43 SD y tras el tratamiento con GH y antes de asociar el Pamidronato pasa a + 0,67 SD y al final del estudio se encuentra en + 0,28 SD. Es decir con el tratamiento con GH existe una ganancia de + 1,1 SD del IMC, que no se observa al asociar el Pamidronato. Sin embargo mediante el test de ANOVA de medidas repetidas esta diferencia no resulta estadísticamente significativa.

Individualmente hay sólo un paciente que al final del estudio presentan un IMC mayor de 30 (caso número 2), debido fundamentalmente al gran compromiso de talla que ha presentado.

Esta ganancia de peso, como hemos comentado, ha sido reflejada por distintos autores en la literatura respecto al tratamiento con Pamidronato intravenoso. Sin embargo en nuestro estudio hemos observado la ganancia de peso y de IMC después del tratamiento exclusivo con GH, pero no al asociar el Pamidronato, aunque esta diferencia no ha resultado significativa. Desconocemos la naturaleza de este hecho.

4.- CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La densidad mineral ósea medida mediante DEXA en la columna lumbar (L2-L4), es una medida relativa al área vertebral que se afecta tanto por la verdadera densidad mineral del hueso, como por el volumen del cuerpo vertebral. A su vez el volumen de los cuerpos vertebrales depende de su altura, y durante la infancia y adolescencia va a depender por tanto de la talla del individuo. Por eso es necesario comparar niños de edades y alturas similares. En poblaciones con patología, los resultados también deben compararse con poblaciones de similar edad, altura y desarrollo puberal, expresando los resultados en desviaciones estándar de la media.

En los niños sanos en crecimiento la densidad mineral ósea relativa al área vertebral se incrementa en un 3 a un 6 % por año antes de la pubertad y en un 14 a un 16 % al año durante la pubertad^{19,196}. Sin embargo en pediatría es mucho mejor utilizar los Z-scores para la densidad mineral ósea, en vez de los valores absolutos, porque tienen en cuenta los cambios en el volumen causados por el crecimiento según la edad y sexo^{15,197}. De manera que es necesario transformar los valores absolutos en Z-score para poder comparar los valores de poblaciones de distintas edades y sexo.

Plotkin y colaboradores¹⁵ insisten en que la interpretación de los resultados por DEXA en niños es distinta que en adultos y hay que realizarlo con cuidado para no crear falsas alarmas y tratamientos innecesarios. En adultos los valores de la densidad mineral se expresan en términos de “T-scores”, que indican el número de desviaciones estándar que la densidad mineral ósea del paciente difiere de la media de adultos sanos. Según la OMS se define osteopenia cuando la T-score está entre -1 y -2,5 y osteoporosis por debajo de -2,5. En niños no se puede utilizar la T-score de los adultos, sino que hay que usar la Z-score o desviación estándar ajustada a la edad y sexo de patrones establecidos para niños sanos de

la misma edad, puesto que la densidad mineral ósea se influye por la talla, peso y maduración del esqueleto. En el momento actual no hay establecidos criterios de osteopenia y osteoporosis en niños.

En niños con osteogénesis imperfecta tampoco es del todo correcto usar las medidas de DEXA en Z-score, puesto que ésta se está calculando para la población pediátrica normal, con peso y talla normales, y con una densidad ósea normal^{156,196}. En los niños con OI la Z-score está artificialmente baja, ya que son niños que presentan una talla baja para su edad¹⁶⁵. Pero su utilización sí es muy válida para evaluar los efectos del tratamiento y comparar los resultados obtenidos. En nuestro estudio hemos transformado los valores de BMD en Z-score para edad y sexo, utilizando como referencia las tablas del Dr. Carrascosa y colaboradores para la población pediátrica sana española^{19,20}.

Diversos autores han publicado el incremento en la BMD en Z-score en los niños con OI tratados durante largos periodos con Pamidronato intravenoso de manera significativa, respecto a lo observado en el grupo de niños control con OI y con las mismas características no tratados^{137,145}. Plotkin y colaboradores refieren que de manera natural existe una disminución significativa en los valores de DEXA lumbar en en el grupo de controles históricos de su estudio en niños con OI severas que no han sido tratados¹³⁷.

El incremento en la densidad mineral ósea (BMD) se debe tanto al aumento del área vertebral, por aumento del tamaño de las vértebras, como al aumento del contenido mineral óseo que en ellas se deposita.

Parece ser que este incremento en la BMD se debe a: 1º) un aumento del grosor de la cortical, 2º) un incremento en el número de trabéculas, y 3º) a un incremento de la densidad material del hueso mineralizado durante el tratamiento con Pamidronato¹⁴⁵. También el aumento de la BMD se debe a un aumento en el tamaño de los cristales de hidroxapatita (ya que se sabe que son pequeños en los pacientes con OI) y a un incremento en la mineralización de las osteonas. Junto con todo esto también se produce un aumento

de la movilidad con la consiguiente disminución de la osteoporosis, debido al efecto analgésico del Pamidronato y a una reducción del número de fracturas¹⁶⁵. Todo ello contribuye a la ganancia de densidad mineral ósea.

A la pregunta de porqué el tratamiento con Pamidronato aumenta el tamaño de las vértebras, la explicación más obvia es porque los huesos tras el tratamiento se vuelven más estables y resistentes y no existen, o hay muy pocas, fracturas con compresión vertebral. Además es posible que el incremento de la estimulación mecánica causada por una mayor movilidad y una mayor fuerza muscular, permita una mayor expansión del periostio¹⁴⁵. Finalmente puede que exista una estimulación directa de la droga sobre el crecimiento de las vértebras, pero esta teoría no ha podido ser demostrada¹⁴⁵.

Parece ser que los pacientes más afectados o con formas más severas, son los que más se pueden beneficiar del tratamiento con Pamidronato intravenoso, en lo que se refiere a la ganancia de masa ósea¹⁴⁵. Según este estudio también la edad está positivamente asociada a la ganancia de contenido mineral óseo, es decir, a mayor edad mayor ganancia de CMO, sugiriendo por tanto que los pacientes más jóvenes no ganan mucho más hueso que los más mayores. Sin embargo cuando se compara la regresión lineal del CMO de pacientes no tratados con la CMO de niños sanos, parece obvio que los pacientes más jóvenes con OI tienen menor déficit en la masa mineral ósea, y por tanto no necesitan ganar tanto como los pacientes más mayores¹⁴⁵.

En nuestro estudio, en todos los pacientes durante el tratamiento mejora la BMD en Z-score de manera significativa, sugiriendo que el tratamiento combinado de Pamidronato y GH tiene un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea.

Antes del tratamiento con GH la BMD está muy por debajo de los valores normales de referencia, con una Z-score media de -4,46. El tratamiento exclusivo con GH no supone una mejoría en la BMD, sino que incluso disminuye (pasando la media de -4,46 a -4,79 de

Z-score), pero esta diferencia no es significativa. Al asociar a la GH el tratamiento con Pamidronato intravenoso, se observa una mejoría significativa de la BMD en el tiempo, con un incremento medio de Z-score de + 2,3 desviaciones estándar desde el inicio del tratamiento con Pamidronato hasta el final del estudio.

Al aplicar el test de ANOVA de medidas repetidas se observa una diferencia estadísticamente significativa en la evolución de la BMD en el tiempo, en el conjunto de pacientes. Con el test de Bonferroni no se observan diferencias significativas con el tratamiento exclusivo con GH. Sin embargo sí existen diferencias entre el momento inicial y el final del estudio. También existen diferencias significativas entre antes de iniciar el Pamidronato y después de los ciclos números 8, 10 y 12; y también existen diferencias entre la BMD de después del segundo ciclo de Pamidronato, con respecto a la de después de los ciclos 6, 8, 10 y 12.

Esto significa que la BMD va mejorando con el tiempo y con el número de ciclos recibidos de manera significativa. A diferencia de lo publicado por algunos autores en los que la BMD mejora sobre todo al principio, pero luego esta mejoría “se estanca”, la BMD de nuestro estudio va mejorando según el número de ciclos recibidos. A mayor número de ciclos de Pamidronato recibidos, mayor ganancia de densidad mineral ósea.

Sin embargo muchos pacientes presentan todavía al final del estudio valores de BMD por debajo de los valores normales de referencia, siendo la media de BMD en Z-score al final del estudio de -2,5. Aunque al final algunos pacientes ya se encuentran en el límite bajo de la normalidad. En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas entre el grupo de prepúberes y el de púberes, significando este hecho que la ganancia en la densidad mineral ósea es positiva e independiente de la edad.

Como sabemos diversos autores han encontrado incremento de la BMD en Z-score, tanto a nivel lumbar como en cuello femoral, en niños con OI tratados sólo con

Pamidronato intravenoso^{95,135,137,148,149}. La disminución en el porcentaje de fracturas y el incremento en la BMD, reflejan los efectos positivos que el Pamidronato tiene sobre el hueso a través de la disminución de la resorción ósea, en mayor medida que la formación ósea.

Según nuestra hipótesis, si junto al efecto positivo del Pamidronato sobre el hueso sumamos la acción de la GH, que sería la de aumentar la síntesis de matriz ósea, los efectos obtenidos serían complementarios y se sumarían. En nuestro estudio sin embargo la GH por sí sola no ha tenido efecto positivo sobre la BMD. Pero al asociar el Pamidronato la ganancia de masa ósea ha resultado estadísticamente significativa y el efecto igual de beneficioso que el aportado por distintos autores usando sólo Pamidronato. Creemos que la utilización de GH, a pesar de que sí ha supuesto una mejoría clínica y una mejoría de talla, no afecta de igual manera que el Pamidronato para la adquisición de masa ósea. Harían falta más estudios a largo plazo comparando grupos control, grupos tratados sólo con Pamidronato y grupos con ambos fármacos, para poder comparar los resultados. Pero dada la baja incidencia de una patología tan severa, este estudio resultaría muy difícil de realizar.

En nuestro estudio además el **área vertebral**, expresada en valores absolutos en cm^2 , aumenta de manera significativa en todos los niños (con una $p < 0,001$) evolutivamente en el tiempo. De manera que el área vertebral pasa de $10,92 \text{ cm}^2$ al inicio del estudio a $34,69 \text{ cm}^2$ al final del mismo. Encontramos diferencias significativas entre el grupo de prepúberes y el de púberes, de manera que, como era de esperar, el área vertebral es mayor en los pacientes puberales ya que ésta depende de la altura de los individuos. No existen diferencia significativa en el área vertebral con el tratamiento exclusivo con GH, pero sí entre el inicio del estudio y después de todos los ciclos con Pamidronato intravenoso.

También se incrementa de manera significativa (con una $p < 0,001$) el **contenido mineral óseo** (CMO) expresado en valores absolutos en gramos. No se observan diferencias significativas en el CMO con el tratamiento exclusivo con GH, pero sí mejora de manera significativa al asociar el Pamidronato, igual que ocurría con el área vertebral.

En las radiografías de esqueleto se evidencia unas líneas densas características que aparecen por debajo de los cartílagos de crecimiento, sobre todo en las metáfisis de los huesos largos, principalmente alrededor de las rodillas y muñecas, pero también en las vértebras y a lo largo de las crestas ilíacas. Los espacios regulares que existen entre estas líneas corresponden a los intervalos entre los ciclos de tratamiento, demostrando que el crecimiento del hueso continúa durante el tratamiento con formación de hueso nuevo entre ciclo y ciclo de Pamidronato. Estas líneas parametafisarias densas han sido también descritas por todos los autores que han utilizado el tratamiento con Pamidronato intravenoso^{135,144}.

Estos efectos positivos sobre el hueso están acompañados de un incremento en el grosor de la cortical de los metacarpianos y de los huesos largos. Este hecho ya lo observamos en nuestro trabajo cuando iniciamos el tratamiento con GH^{77,78}, observando un incremento significativo del grosor de la cortical y del diámetro diafisario de los metacarpianos en los niños con OI severas, después de una media de 2,7 años de tratamiento con GH. Este efecto positivo del incremento del grosor cortical, también ha sido publicado por distintos autores con el tratamiento exclusivo con Pamidronato¹³⁵.

Estos cambios en el grosor de la cortical y en el diámetro diafisario pueden ser debidos en parte al efecto positivo de la GH sobre el hueso, pero también en parte a la mejoría de la movilidad que experimentan estos pacientes con el tratamiento con GH. Este aumento de movilidad permite un efecto positivo para estimular la formación de hueso nuevo. Todo

esto va asociado a la disminución significativa del número de fracturas que sufren estos niños y a la disminución del dolor crónico, que permite a su vez una mayor movilidad¹³⁵, aumentando así la formación de hueso nuevo.

5.- CAMBIOS BIOQUÍMICOS

En nuestro estudio no nos planteamos como objetivo principal evaluar los cambios en los parámetros bioquímicos, fundamentalmente por la gran discrepancia existente en la literatura entre los distintos autores y a la no existencia de datos concluyentes en cuanto a los parámetros bioquímicos óseos. Sin embargo, se ha planteado como objetivo secundario, y al evaluar los resultados de los parámetros bioquímicos obtenidos hemos sacado las siguientes conclusiones:

Niveles de calcio y fósforo

Durante el tratamiento con Pamidronato intravenoso está descrito que puede aparecer hipocalcemia, con una disminución rápida del calcio iónico durante la infusión del primer ciclo¹⁴⁷. Este hecho también se había observado en adultos con enfermedad de Paget que habían recibido este tipo de tratamiento. Esta hipocalcemia generalmente no está asociada a manifestaciones clínicas importantes. Ante estos hallazgos se sugiere que los pacientes que vayan a recibir este tipo de tratamiento realicen una suficiente ingesta de calcio y se establezca una estrecha monitorización de los niveles de calcio sérico antes y después de cada ciclo de Pamidronato, sobre todo durante el primer ciclo. En los ciclos posteriores parece ser que las fluctuaciones en el calcio sérico son menos marcadas, y esto parece que es debido al bajo porcentaje de turnover óseo que existe al inicio de la infusión¹⁴⁷. Es probable que los niños que toman poco calcio puedan experimentar efectos adversos más importantes en relación a la hipocalcemia¹⁴⁷.

Debido a estas observaciones reflejadas en la literatura, en nuestro estudio hemos monitorizado el calcio sérico y el calcio iónico en todos los pacientes antes y después de cada infusión de Pamidronato. No hemos encontrado en ninguno de nuestros pacientes niveles disminuídos de calcio (ni calcio sérico ni iónico) en ningún momento. Tampoco hemos encontrado alteraciones en los niveles de fósforo sérico en ningún paciente. Desconocemos si este hecho es por la ingesta adecuada de calcio de nuestros pacientes, por una mayor exposición al sol o por una ingesta adecuada de vitamina D, con respecto a otros estudios.

Los niveles de PTH séricos responden rápidamente a esta disminución del calcio incrementándose, siempre y cuando los niveles de calcio y vitamina D de los pacientes sean adecuados⁴¹, alcanzando niveles por encima de los valores normales de referencia¹³⁷. Sin embargo posteriormente estos niveles de PTH vuelven a los valores que existían antes del tratamiento, de manera que antes del siguiente ciclo los valores de PTH son normales. Es decir, durante cada ciclo de tratamiento la disminución en el calcio sérico induce un incremento transitorio de los niveles de PTH. No se conoce el efecto que esta elevación transitoria de la PTH pueda tener sobre el incremento de la BMD¹³⁷, aunque se sabe que la PTH exógena se ha propuesto para la utilización en el tratamiento de la osteoporosis en los adultos por su efecto beneficioso sobre el hueso¹⁹⁸.

Hay que ser cautos con la suplementación que se da estos niños con OI tratados con Pamidronato, tanto de vitamina D como de calcio oral, utilizadas para incrementar las concentraciones de calcio sérico. Distintos estudios han observado la existencia de hipecalciuria en niños con OI severas que se podría agravar con estos suplementos.

En nuestro estudio no se han dado suplementos de calcio oral a los pacientes, sino que nos hemos asegurado de una ingesta adecuada de calcio a través de la dieta, así como una adecuada exposición al sol. Sí han recibido suplementos con polivitamínicos para cubrir las necesidades diarias de vitamina D.

Niveles de PTH

Los niveles de PTH sérico pueden elevarse transitoriamente durante el tratamiento con Pamidronato, debido a la disminución de las concentraciones de calcio sérico. Sin embargo en algunos estudios se ha observado elevación en los niveles de PTH no sólo a corto plazo sino también a largo plazo, aunque no se lleguen a observar cambios en los niveles de calcio¹⁴⁷. Observaciones similares se han descrito en adultos que reciben Pamidronato intravenoso para la osteoporosis postmenopáusicas o en la enfermedad de Paget^{147,199}.

Como hemos comentado el tratamiento con bifosfonatos origina una reducción inicial en la resorción ósea, seguida de una posterior reducción en la formación ósea. La disminución de la resorción ósea induce una disminución en el calcio sérico, que lleva a un incremento en la PTH y subsecuentemente de la vitamina D. Este hiperparatiroidismo secundario origina una disminución de la excreción urinaria de calcio, con elevación de la fosfaturia y una reducción del fosfato sérico. Por tanto el incremento de la PTH durante el tratamiento con bifosfonatos ocurre como consecuencia de una respuesta al cambio en los niveles de calcio. Esta respuesta hipocalcémica a los bifosfonatos en ocasiones puede ser severa, sobre todo en pacientes que presentan hipoparatiroidismo²⁰⁰.

En nuestra serie no hemos encontrado alteraciones de los niveles de PTH de manera global, ni evolutivamente en el tiempo. Es cierto que las determinaciones están realizadas antes de comenzar los ciclos de Pamidronato intravenoso, con lo cual si han existido elevaciones transitorias de PTH entre ciclo y ciclo nosotros no hemos podido detectarlas.

Niveles de vitamina D

La principal función de la vitamina D en el organismo es elevar la concentración de calcio y fósforo séricos y favorecer el depósito de mineral óseo en el esqueleto. Estas acciones precisan la conversión de la vitamina D en 1,25-dihidroxi-colecalciferol

(calcitriol). Su precursor, la 25-hidroxi-vitaminaD (o calcidiol) da lugar al calcitriol a través de su hidroxilación renal. La principal fuente de vitamina D es la endógena, derivada de la transformación del dehidrocolesterol de la piel por la acción de la radiación ultravioleta del sol. La 1,25(OH)₂ vitamina D a su vez estimula la síntesis de osteocalcina, que como sabemos es una proteína específica como marcador osteoblástico²⁰¹

En los pacientes con OI, a pesar de la severidad de los hallazgos esqueléticos, sólo se encuentran anomalías sutiles en los parámetros de rutina del metabolismo óseo y mineral. Así los niveles séricos de calcio, fósforo, PTH y metabolitos de la vitamina D, generalmente están dentro de los valores normales de referencia¹⁴⁷.

Algunos estudios encuentran niveles de 25-OH-vitamina D (calcidiol) por debajo de los valores normales en los niños con OI, sobre todo en los mayores de tres años, antes de iniciarse el tratamiento con Pamidronato^{147,163}. Este hallazgo puede reflejar una ingesta baja de vitamina D, junto con una baja exposición al sol en estos pacientes estudiados. Durante el tratamiento con Pamidronato intravenoso todos los pacientes reciben suplementos de vitamina D, por lo que al final en la mayoría de los estudios los niveles de 25-OH-vitamina D se incrementan, sobre todo después del primer ciclo de tratamiento de Pamidronato¹⁴⁷. Sin embargo este efecto es transitorio y los niveles de 25-OH-D empiezan a disminuir generalmente después de un año de tratamiento. En algunos estudios los niveles de 1,25 (OH)₂D permanecen estables en estos pacientes en los análisis a largo plazo, a pesar de existir un aumento de los niveles de PTH¹⁴⁷.

En nuestro estudio hemos valorado los niveles de calcidiol (25-OH-vitamina D) antes de iniciar el tratamiento con GH y antes de cada ciclo de Pamidronato. Hemos observado que de manera global el calcidiol disminuye después de haber estado unos años de tratamiento exclusivo con GH, aunque esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa. Posteriormente y tras asociar Pamidronato, la media de los valores de calcidiol a lo largo del estudio ha resultado normal, y tampoco se han encontrado

diferencias significativas (mediante ANOVA) en los valores de calcidiol evolutivamente en el tiempo. Sin embargo en ocho de los once pacientes hemos encontrado valores bajos de calcidiol en más de una ocasión. El hallazgo de valores disminuídos de calcidiol en algún momento del estudio, se pudo corregir insistiendo en la toma de polivitamínicos (que contienen Vitamina D3), de manera que al final del estudio los valores de calcidiol han sido normales en todos nuestros pacientes. Estos valores normales hallados en nuestro estudio pueden estar también influenciados por la mayor exposición al sol en nuestros pacientes, respecto a otros estudios.

Calciuria

En los pacientes con OI están elevados los parámetros de resorción ósea, sobre todo en los pacientes más afectados, con elevación del ICTP (telopéptido) indicando una rápida degradación del colágeno tipo I defectuoso, estando también elevada la calciuria. El hallazgo de hipercalciuria, que ha sido reflejada en distintos estudios en niños con OI severas²⁰², refleja por tanto la severidad de la enfermedad y el porcentaje del turnover óseo. Según algunos autores^{98,147}, antes de iniciarse el tratamiento con Pamidronato en los niños con OI existe una relación calcio/creatinina urinaria elevada en una considerable proporción de pacientes. Estos hallazgos pueden reflejar un incremento en la excreción renal de calcio, una disminución en la excreción de creatinina o ambos procesos. De hecho la disminución en la excreción de creatinina juega un papel muy importante, puesto que la creatinina es un marcador de la masa muscular, que se encuentra disminuída en los pacientes con OI severas. Esta elevación de la calciuria está indicando por tanto un incremento en la resorción ósea existente en estos pacientes con OI severas¹³⁵. Ningún paciente en los datos publicados en la literatura ha presentado disminución de la función renal, ni signos clínicos de urolitiasis.

Otros autores han publicado algún caso de OI en los que tras el tratamiento con Pamidronato han observado una disminución del calcio urinario inmediatamente después de la infusión¹⁴¹, pero la hipercalciuria suele recurrir antes de la siguiente dosis de Pamidronato.

En nuestro estudio no existe diferencia significativa (mediante el test de ANOVA) en cuanto a la calciuria de manera global y evolutivamente en el tiempo. Los valores medios de calciurias, valoradas en el conjunto de pacientes, no han sido mayores de 4 mg/kg/día en ninguno de los tiempos evaluados.

Sin embargo cinco de nuestros once pacientes han presentado calciurias elevadas (por encima de 4 mg/kg/día) en algún momento del estudio, aunque sólo tres han precisado tratamiento con Hidroclorotiazida. De esos tres que han precisado tratamiento, dos pacientes ya presentaban hipercalciuria antes de comenzar el tratamiento con GH.

También podemos observar que con el tratamiento con Pamidronato ninguno de estos pacientes ha vuelto a presentar calciurias elevadas. Este hecho podría indicar una disminución de la resorción ósea como efecto del tratamiento con Pamidronato¹⁶³, aunque no hayamos encontrado diferencias estadísticamente significativas. Estos son los casos que han precisado tratamiento para la hipercalciuria:

- Caso nº 3: cuando llevaba 3 años de tratamiento con GH se observa hipercalciuria en varias determinaciones, con valores máximos de de 8,7 mg/kg/día, por lo que se inicia tratamiento con Hidroclorotiazida, manteniéndose hasta un año antes de iniciar el tratamiento con Pamidronato.
- Caso nº 5: antes de iniciarse el tratamiento con GH ya presentaba alguna hipercalciuria elevada, pero no se requirió tratamiento hasta 2 años después de iniciarse la GH. Este se mantiene durante 2 años y 4 meses. Tras el sexto ciclo de Pamidronato y ante la presencia de calciurias normales, se retira el tratamiento tiacídico.

- Caso nº 7: antes de iniciarse el tratamiento con GH ya presenta hipercalcemias aisladas, pero hasta los 2 años de iniciar el tratamiento con GH no precisa tratamiento con hidroclorotiazidas, que se retiran al inicio del tratamiento con Pamidronato por normalización de las mismas.

Todos los pacientes han presentado función renal normal a lo largo del estudio y las ecografías realizadas a los que habían presentado hipercalcemias, han resultado normales y no se han encontrado signos de nefrocalcinosis ni urolitiasis.

Fosfatasa alcalina

Diversos autores^{95,148} han estudiado los niveles de fosfatasa alcalina y NTX (telopéptido N-terminal del colágeno tipo I) durante el tratamiento con Pamidronato en pacientes con OI. Antes de iniciarse el tratamiento la mitad de la población estudiada presentaba niveles de NTX/creatinina mayores de lo normal, confirmando que existe un incremento de la resorción ósea en estos pacientes con OI. Estos valores elevados pueden ser debidos a microfracturas desapercibidas o a fracturas clínicas, junto con la disminución de la movilidad¹⁶³. Con la infusión de Pamidronato se observa una marcada disminución de los niveles de NTX y también de la fosfatasa alcalina, indicando una reducción del porcentaje de turnover óseo durante el tratamiento. La disminución del NTX/creatinina excede a la reducción de la fosfatasa alcalina¹⁶³.

En nuestro estudio hemos encontrado que, mediante el test de ANOVA de medidas repetidas, la fosfatasa alcalina disminuye de manera significativa evolutivamente en el tiempo (con una $p < 0,001$), igual que lo publicado en la literatura^{147,163}. No existen diferencias entre el grupo de prepúberes y el de postpúberes, lo cual indica que este efecto se debe al tratamiento y no a la edad de los pacientes ni al desarrollo puberal.

Con el test de Bonferroni se observa que esta diferencia significativa existe entre el momento inicial del estudio (antes de iniciar el tratamiento con GH) y después de los

últimos ciclos de Pamidronato. Pero no existen diferencias significativas en los valores de fosfatasa alcalina entre el inicio de GH y el inicio del Pamidronato, es decir, con GH exclusivamente no existen cambios significativos en los valores de fosfatasa alcalina, pero sí al asociar Pamidronato. Esta disminución de los valores de fosfatasa alcalina indicarían una disminución del turnover óseo durante el tratamiento con Pamidronato.

Osteocalcina

La osteocalcina es una proteína (no colágeno) del hueso, que sirve como marcador bioquímico indicativo fundamentalmente de formación o aposición ósea.

Diversos autores han estudiado los valores de este parámetro en niños con OI. Existen discrepancias en cuanto a los valores de la osteocalcina en los pacientes con OI, ya que en algunos estudios está disminuída en pacientes con OI, pero en otros trabajos se encuentran valores elevados. Una explicación a este hecho podría ser que, a pesar de que la osteocalcina es un marcador de formación ósea, puede representar distintas fases de la actividad osteoblástica. Con lo cual es fácil encontrar niveles altos de osteocalcina en pacientes con niveles bajos de PICP, que es un marcador importante de aposición ósea y que suele estar disminuído en pacientes con OI ⁹⁷.

Antoniazzi y colaboradores¹²⁶ estudiaron niños con OI tipo I (en los que existe un defecto cuantitativo en la síntesis del colágeno tipo I) en tratamiento con GH, que estimula la síntesis de este colágeno. En este estudio observan que antes del tratamiento con GH los niveles séricos de osteocalcina eran estadísticamente menores que los de los sujetos control y que se incrementan significativamente después de 12 meses de tratamiento con GH. Resultados similares encuentran Marini y colaboradores con el tratamiento con GH⁶². Con estos estudios podemos concluir que con la GH se elevan los valores de osteocalcina porque se estimula la síntesis de colágeno tipo I.

Respecto al tratamiento con Pamidronato en un estudio realizado por Aström y colaboradores¹⁵⁶ encuentran que la osteocalcina, al igual que ocurre con la fosfatasa alcalina, experimenta una disminución significativa con el tiempo, indicando una reducción del turnover óseo.

En nuestro estudio los valores de osteocalcina parecen que se elevan con el tratamiento exclusivo con GH, al igual que se recoge en la literatura. Pero disminuyen de manera global a partir de iniciar el tratamiento asociado con Pamidronato.

Sin embargo al aplicar el test de ANOVA de medidas repetidas no existe diferencia significativa en cuanto a los valores de osteocalcina a lo largo del estudio de manera global.

También observamos datos muy variables dentro de un mismo sujeto. Pero en conjunto podemos suponer que los valores de osteocalcina disminuídos podrían indicar una disminución del turnover óseo en estos pacientes cuando se asocia el Pamidronato, al igual que lo referido en la literatura.

En conclusión, durante el tratamiento a largo plazo con Pamidronato intravenoso el turnover óseo de los pacientes con OI se encuentra disminuído hasta niveles inferiores de los que existen en niños sanos. Las consecuencias de este turnover óseo disminuído de manera crónica y a largo plazo en niños con OI es todavía desconocido¹⁴⁷.

6.- REACCIONES ADVERSAS

Muchos niños con OI tienen una reacción “influenza-like” después de su primer ciclo de Pamidronato intravenoso⁴¹, que puede ir acompañado de fiebre, rash y vómitos. Estos síntomas alcanzan el máximo generalmente a las 12-36 horas después del inicio de la infusión, generalmente se controlan con los antipiréticos habituales (como por ejemplo acetaminofen) y no suelen recurrir en los ciclos posteriores⁴¹.

En nuestra serie hemos observado fiebre o febrícula en todos los casos (100 %), normalmente en el segundo día del primer ciclo. En uno de los niños también apareció fiebre en el segundo ciclo. En casi la mitad de los casos (cinco de los once casos) hemos observado un cuadro con malestar general, dolores articulares y molestias gastrointestinales, similar al cuadro descrito como “influenza-like”. En un caso hemos hallado hipertensión arterial benigna autolimitada en el primer ciclo de Pamidronato, que se volvió a repetir en el segundo ciclo, resultando el estudio de función renal y otros estudios realizados normales. No volvió a repetirse en los sucesivos ciclos.

Todos estos efectos secundarios se han observado en el primer ciclo de tratamiento intravenoso, generalmente en el segundo día. Como hemos comentado, en un caso también se ha observado fiebre en el segundo día del segundo ciclo y en otro caso la hipertensión arterial observada en el primer ciclo también se observó en el segundo. Estas alteraciones no se han vuelto a repetir en los sucesivos ciclos.

En ninguno de los pacientes hemos observado alteraciones renales, hepáticas o hematológicas a lo largo de todos los años de evolución.

Con respecto a la seguridad a largo plazo de los bifosfonatos en niños y adolescentes con OI, uno de los efectos temidos que se había observado en estudios con ratones⁴¹ era el posible efecto negativo de dicho fármaco sobre el crecimiento longitudinal de los huesos. Sin embargo en todos los estudios realizados con Pamidronato intravenoso a

las dosis utilizadas, no se ha observado ningún efecto negativo sobre el crecimiento longitudinal. Es más, incluso la talla mejora con respecto a los controles históricos¹⁴⁶. En nuestro estudio esta ganancia de talla además tiene una diferencia estadísticamente significativa aplicando el ANOVA de medidas repetidas.

En la literatura se recoge el caso de un niño que después de recibir dosis muy altas de bifosfonatos durante un largo periodo de tiempo desarrolló un cuadro similar a la osteopetrosis¹⁶⁵. En adultos también se ha descrito la aparición de osteonecrosis del maxilar en pacientes oncológicos tratados con bifosfonatos por vía parenteral. Esta complicación no está recogida en la literatura en ningún niño con OI tratado con Pamidronato. Sin embargo es necesaria una monitorización estrecha y cuidadosa de los niños que reciben este tipo de tratamientos.

Los efectos secundarios de los bifosfonatos administrados por vía oral son sobre todo molestias gastrointestinales, y además los niños pequeños tienen dificultados para tomar las tabletas por vía oral¹⁵⁶. Sin embargo el tratamiento oral para este tipo de patología, si se demuestra su efecto y beneficio a largo plazo, tendría ventajas respecto al intravenoso. El tratamiento intravenoso supone frecuentes hospitalizaciones, con las dificultades que ello conlleva para el paciente y sus familiares; precisa acceso a una vía intravenosa, que a veces es particularmente difícil en estos niños que tienen las venas más frágiles; y además es más costoso porque requiere tres días de hospitalización cada tres o cuatro meses.

Durante el tratamiento con Pamidronato intravenoso se ha publicado en varios pacientes una rápida ganancia de peso inexplicable¹⁴⁶. Este aumento de peso interfiere con la rehabilitación y añade un efecto negativo en general para el esqueleto. Esta ganancia de peso también la hemos observado en nuestros pacientes, pero sólo con el tratamiento con GH, y no al asociar Pamidronato, sin significación estadística. Por lo cual es necesario el

control del peso y la monitorización del IMC en los niños y adolescentes con OI que vayan a recibir tratamiento con Pamidronato intravenoso.

Otro efecto secundario potencial del Pamidronato es la uveítis que, aunque no se ha publicado todavía en la literatura, se ha observado en dos de los 215 pacientes llevados por Rauch y colaboradores en su institución⁴¹. No hemos observado uveítis en ninguno de nuestros pacientes. Creemos aconsejable la realización de revisiones periódicas por el oftalmólogo en estos pacientes.

Además los bifosfonatos persisten en el tejido óseo durante muchos años, desconociéndose cómo puede afectar la droga depositada en el esqueleto materno sobre el feto. En nuestra serie hemos presentado un caso de gestación en una paciente con OI que había recibido ciclos de Pamidronato intravenoso, y el bebé ha nacido sano y sin presentar OI. Hacen falta más estudios al respecto.

En resumen, podemos concluir que para el tratamiento adecuado con bifosfonatos en los niños y adolescentes con OI es muy importante realizar una selección adecuada de los pacientes. Este tratamiento debe realizarse en hospitales de referencia especializados, donde se pueda contar con una asistencia multidisciplinar (endocrinólogos pediatras, genetistas, traumatólogos, rehabilitadores, etc). Los criterios para el tratamiento de los niños con OI deben evaluarse de manera individual, según presenten dolor óseo importante, fracturas frecuentes, deformidades óseas importantes y evidencia de BMD muy disminuída (con Z-score por lo menos inferior de -2,5). Lo cierto es que los bifosfonatos han supuesto en los últimos años la principal novedad terapéutica en el tratamiento de las OI, y en la actualidad existe suficiente experiencia internacional que avala su utilización en este tipo de patología. De manera que los resultados tan positivos obtenidos en todos los estudios y la ausencia de efectos adversos, son suficientes para recomendar el uso de este tratamiento en todos los niños con OI en sus formas más severas o bien en aquellos que

tengan un importante compromiso vertebral. A pesar de los datos limitados que tenemos en cuanto a su efecto a largo plazo, no sería ético el no tratar a los niños con OI severas con estos fármacos.

La asociación de la GH al Pamidronato en nuestro estudio, además de todos los efectos positivos obtenidos con el Pamidronato y publicados en la literatura, ha supuesto una mejoría añadida de la talla y de la velocidad de crecimiento, no observada con el tratamiento exclusivamente con Pamidronato.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Con el tratamiento exclusivo con GH todos nuestros pacientes con OI severas presentan una mejoría clínica importante con: disminución del número de fracturas al año, aunque esta diferencia no tiene significación estadística; estabilización de las deformidades óseas; disminución o desaparición de los dolores óseos; y mejoría importante de la calidad de vida, con aumento de la fuerza muscular, de la movilidad, mejoría del estado general y del grado de autonomía.
2. Esta mejoría clínica experimentada con el tratamiento con GH, se incrementa al asociar el tratamiento con Pamidronato intravenoso. Al asociar Pamidronato se obtiene una disminución en el número de fracturas al año de manera estadísticamente significativa.
3. Con el tratamiento sólo con GH no mejora la talla, sino que disminuye en conjunto, aunque no de manera significativa.
4. El tratamiento combinado de GH más Pamidronato ha permitido una mejoría de la talla de manera significativa en el conjunto de todos los casos y de forma evolutiva en el tiempo.
5. El tratamiento combinado de GH más Pamidronato ha supuesto una ganancia neta de peso en el conjunto de los pacientes, pero no de manera significativa.

6. El tratamiento sólo con GH sí mejora de manera significativa el grosor de la cortical y el diámetro diafisario en los pacientes estudiados.
7. El tratamiento sólo con GH no mejora la densidad mineral ósea, sino que ésta incluso disminuye, pero no de forma significativa.
8. Al asociar Pamidronato intravenoso al tratamiento con GH, se ha producido una ganancia de la masa ósea, evolutivamente en el tiempo, de manera estadísticamente significativa con: incremento de la densidad mineral ósea (BMD), incremento del contenido mineral óseo, e incremento del área vertebral.
9. No se han observado efectos secundarios importantes, ni alteraciones de la función hepática, renal ni hematológica, en ninguno de nuestros pacientes, con ninguno de los dos tipos de tratamientos.

Como **resumen** podemos decir que el tratamiento con Pamidronato en el momento actual supone la principal medida terapéutica en el tratamiento sintomático de los niños con OI y que el uso combinado de GH más Pamidronato puede ser una opción terapéutica esperanzadora en el tratamiento de determinados casos de OI.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Recker RR. Embriology, anatomy, and microstructure of bone. En: Coe LF, Favus MJ, editors. Disorders of bone and mineral metabolism. Nueva York: Raven Press; 1992. p. 219-240.
2. Ianotti JP. Growth plate physiology and pathology. Orthop Clin North Am 1990;21:1-17.
3. Carrascosa A, Yeste D, Audí L. Crecimiento y mineralización del tejido óseo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodriguez F, editors. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma; 2000. p. 113-130.
4. Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D. Masa ósea, osteopenia y osteoporosis. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodriguez F, editors. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma; 2000. p. 1353-1382.
5. González Macías J. Fisiopatología de las osteopatías metabólicas. En: García-Conde JM, J. González Macías, J., editor. Patología General. Semiología Clínica y Fisiopatología. Segunda ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana de España; 2003. p. 885-889.
6. Rodan GAH, S. The missing bone. Cell 1997;89:677-680.
7. Thavarajah M, Evans DB, Kanis JA. Differentiation of heterogeneous phenotypes in human osteoblast cultures in response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. Bone 1993;14:763-767.

8. Albiach VJ. Regulación del crecimiento postnatal. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Tercera ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana de España; 2002. p. 233-243.
9. Lian JB, Stein GS. Osteoblast biology. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996. p. 23-60.
10. Robey PG. The biochemistry of bone. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996. p. 95-184.
11. González J, Olmos J. Introducción: fisiopatología de remodelado óseo. En: Nogués Solán X, editor. Formadores de hueso. Barcelona: Scientific Communication Management; 2005. p. 13-25.
12. Raisz L, Kream B. Regulation of bone formation. *N Engl J Med* 1983;309:29-35.
13. Ernst M, Rodan GA. Increased activity of insulin-like growth factor (IGF) in osteoblastic cells in the presence of growth hormone (GH): positive correlation with the presence of the GH-induced IGF-binding protein BP-3. *Endocrinology* 1990;127(2):807-14.
14. Carter DR, Van der Meulen CH, Beaupré GS. Skeletal development: mechanical consequences of growth, aging, and disease. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, editors. Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996. p. 333-350.
15. Plotkin H, Sawyer A, Bachrach L. Mind Your T's and Z's. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:1390-1391.
16. Perea M, González-Hachero J, Sánchez-Calder J, Morón MC, Vázquez MA, Pérez R. Contenido mineral óseo en niños normales. *An Esp Pediatr* 1994;41:31-35.
17. Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, del Río L, Audí L. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr Suppl* 1995;411:18-23.
18. del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gussinyé M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and

- adolescents: changes related to age, sex, and puberty. *Pediatr Res* 1994;35(3):362-6.
19. Yeste D, Del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica (DMOv) en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editors. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma; 2000. p. 1501-1513.
 20. Yeste D, del Río L, Gussinyé M, Carrascosa A. Bone mineral density in nursing infants and young children (0-4 years old) at the level of the lumbar spine. The normal patterns. *An Esp Pediatr* 1998;49(3):248-52.
 21. Kröger H, Vainio P, Nieminem J, Kotaniemi A. Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. *Bone* 1995;17:157-159.
 22. Gimeno Ballester J, Azcona San Julián C, Sierrasesumaga Ariznabarreta L. Bone mineral density determination by osteosonography in healthy children and adolescents: normal values. *An Esp Pediatr* 2001;54(6):540-6.
 23. van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(7):817-32.
 24. van der Sluis IM. *Children's Bone Health*. The Netherlands: I.M. van der Sluis Thesis Erasmus University Rotterdam; 2002.
 25. Cannata J, Gómez C, Fernández-Martín JL. Biopsia ósea, histomorfometría convencional y microtomografía. En: Nogués Solán X, editor. *Formadores de hueso*. Barcelona: Scientific Communication Management; 2005. p. 27-45.

26. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PL, Williams SM. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:2011-2018.
27. Carrie Fassler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995;42(4):811-24.
28. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991;303:961-964.
29. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993;341:797-805.
30. Audí L, García-Ramírez M, Carrascosa A. Genetic determinants of bone mass. *Horm Res* 1999;51(3):105-23.
31. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med* 2005;35(9):779-830.
32. Bornkessel B. Optimal calcium intake. Consensus conference of the National Institute of Health. *Med Monatsschr Pharm* 1995;18(9):264-8.
33. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 2000;17(1):1-45.
34. Greer FR, Krebs NF. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006;117(2):578-85.
35. Seiquer I, López-Frías M, Muñoz-Hoyos A, Galdo G, Delgado-Andrade C, Mesías M, et al. Dietary calcium utilization among a group of Spanish boys aged 11-14 years on their usual diets. *J Physiol Biochem* 2006;62(1):9-16.
36. Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2006;333(7572):775.

37. Shrader SP, Ragucci KR. Parathyroid hormone (1-84) and treatment of osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2005;39(9):1511-6.
38. Marini J. Osteogénesis imperfecta. En: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. *Nelson Tratado de Pediatría*. 17^a ed. Madrid: Elsevier Science; 2004. p. 2336-2338.
39. Antoniazzi F, Mottes M, Frascini P, Brunelli PC, Tato L. Osteogenesis imperfecta: practical treatment guidelines. *Paediatr Drugs* 2000;2(6):465-88.
40. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979;16(2):101-16.
41. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363(9418):1377-85.
42. Glorieux FH. The use of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 6:1491-5.
43. Tosi LL. Osteogenesis imperfecta. *Curr Opin Pediatr* 1997;9(1):94-9.
44. Paterson CR. Osteogenesis imperfecta and other heritable disorders of bone. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11(1):195-213.
45. Marini JC, Gerber NL. Osteogenesis imperfecta. Rehabilitation and prospects for gene therapy. *Jama* 1997;277(9):746-50.
46. Bauze RJ, Smith R, Francis MJ. A new look at osteogenesis imperfecta. A clinical, radiological and biochemical study of forty-two patients. *J Bone Joint Surg Br* 1975;57(1):2-12.
47. Amako M, Fassier F, Hamdy RC, Aarabi M, Montpetit K, Glorieux FH. Functional analysis of upper limb deformities in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2004;24(6):689-94.
48. Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand* 2002;60(2):65-71.
49. Malmgren B, Lindskog S. Assessment of dysplastic dentin in osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand* 2003;61(2):72-80.

50. Ajaques JC, Farge P, Kerebel B. Osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. Apropos of 4 cases. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1989;90(4):259-67.
51. Bergstrom L. Fragile bones and fragile ears. *Clin Orthop Relat Res* 1981(159):58-63.
52. Kuurila K, Grenman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2000;159(7):515-9.
53. Sánchez-Alcón MD, Pérez Garrigues H, Faus J, Muñoz A, Morera C. Deafness in patients with osteogenesis imperfecta. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1993;20(4):403-14.
54. Charnas LR, Marini JC. Communicating hydrocephalus, basilar invagination, and other neurologic features in osteogenesis imperfecta. *Neurology* 1993;43(12):2603-8.
55. Sillence DO. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta: genetic and molecular correlation. *Pediatr Radiol* 1994;24(6):427-30.
56. Sawin PD, Menezes AH. Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management. *J Neurosurg* 1997;86(6):950-60.
57. Frank E, Berger T, Tew JM, Jr. Basilar impression and platybasia in osteogenesis imperfecta tarda. *Surg Neurol* 1982;17(2):116-9.
58. Ishikawa S, Kumar SJ, Takahashi HE, Homma M. Vertebral body shape as a predictor of spinal deformity in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(2):212-9.
59. Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Chrousos GP. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993;45(2):261-4.

60. Lund AM, Muller J, Skovby F. Anthropometry of patients with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 1999;80(6):524-8.
61. Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Hintz R, Rosenfeld R, et al. The growth hormone and somatomedin axis in short children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(1):251-6.
62. Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH, Chrousos GP, Reynolds JC, Gundberg CM, et al. Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen. *J Bone Miner Res* 2003;18(2):237-43.
63. Elias S, Simpson JL, Griffin LP. Intrauterine growth retardation in osteogenesis imperfecta. *Jama* 1978;239(1):23.
64. Sanguinetti C, Greco F, De Palma L, Specchia N, Falciglia F. Morphological changes in growth-plate cartilage in osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72(3):475-9.
65. Jensen BL, Lund AM. Osteogenesis imperfecta: clinical, cephalometric, and biochemical investigations of OI types I, III, and IV. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1997;17(3):121-32.
66. Wong RS, Follis FM, Shively BK, Wernly JA. Osteogenesis imperfecta and cardiovascular diseases. *Ann Thorac Surg* 1995;60(5):1439-43.
67. Chines A, Boniface A, McAlister W, Whyte M. Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta: a follow-up study to assess renal effects. *Bone* 1995;16(3):333-9.
68. Arino JJ, Diez Lobo AI, Gilsanz F, Otero C. Osteogenesis imperfecta. Anesthetic considerations. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1987;34(4):301-2.
69. Paterson CR, Ogston SA, Henry RM. Life expectancy in osteogenesis imperfecta. *Bmj* 1996;312(7027):351.

70. McAllion SJ, Paterson CR. Causes of death in osteogenesis imperfecta. *J Clin Pathol* 1996;49(8):627-30.
71. Hortop J, Tsipouras P, Hanley JA, Maron BJ, Shapiro JR. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation* 1986;73(1):54-61.
72. Byers PH. Osteogenesis imperfecta. En: Royce PM, Steinmann B, editors. *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic and medical aspects*. New York: Wiley-Liss Inc.; 1993. p. 317-350.
73. Lund AM, Nicholls AC, Schwartz M, Skovby F. Parental mosaicism and autosomal dominant mutations causing structural abnormalities of collagen I are frequent in families with osteogenesis imperfecta type III/IV. *Acta Paediatr* 1997;86(7):711-8.
74. Brenner RE, Schiller B, Pontz BF, Lehmann H, Teller WM, Spranger J, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood and adolescence. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993;141(12):940-5.
75. Sarathchandra P, Pope FM, Kayser MV, Ali SY. A light and electron microscopic study of osteogenesis imperfecta bone samples, with reference to collagen chemistry and clinical phenotype. *J Pathol* 2000;192(3):385-95.
76. Deak SB, Scholz PM, Amenta PS, Constantinou CD, Levi-Minzi SA, Gonzalez-Lavin L, et al. The substitution of arginine for glycine 85 of the alpha 1(I) procollagen chain results in mild osteogenesis imperfecta. The mutation provides direct evidence for three discrete domains of cooperative melting of intact type I collagen. *J Biol Chem* 1991;266(32):21827-32.
77. Oliver A, González I, Molina MA, Ezquieta B, Gracia R. Osteogénesis imperfecta. *Revista de Hormona y factores de Crecimiento* 1998;III(1):6-11.
78. González Casado I, Gracia R. Osteopenia/osteoporosis de origen estructural. Osteogénesis imperfecta. *Rev Esp Pediatr* 2003;59(1):74-78.

79. Cole WG. The Nicholas Andry Award-1996. The molecular pathology of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* 1997(343):235-48.
80. De Paepe A, Nuytinck L, Raes M, Fryns JP. Homozygosity by descent for a COL1A2 mutation in two sibs with severe osteogenesis imperfecta and mild clinical expression in the heterozygotes. *Hum Genet* 1997;99(4):478-83.
81. Sarafova AP, Choi H, Forlino A, Gajko A, Cabral WA, Tosi L, et al. Three novel type I collagen mutations in osteogenesis imperfecta type IV probands are associated with discrepancies between electrophoretic migration of osteoblast and fibroblast collagen. *Hum Mutat* 1998;11(5):395-403.
82. Cabral WA, Chernoff EJ, Marini JC. G76E substitution in type I collagen is the first nonlethal glutamic acid substitution in the alpha1(I) chain and alters folding of the N-terminal end of the helix. *Mol Genet Metab* 2001;72(4):326-35.
83. Galicka A, Wolczynski S, Gindzienski A. Comparative studies of osteoblast and fibroblast type I collagen in a patient with osteogenesis imperfecta type IV. *J Pathol* 2002;196(2):235-7.
84. Cohn DH, Starman BJ, Blumberg B, Byers PH. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene (COL1A1). *Am J Hum Genet* 1990;46(3):591-601.
85. Edwards MJ, Wenstrup RJ, Byers PH, Cohn DH. Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a mutation in the COL1A2 gene of type I collagen. The mosaic parent exhibits phenotypic features of a mild form of the disease. *Hum Mutat* 1992;1(1):47-54.
86. Cabral WA, Marini JC. High proportion of mutant osteoblasts is compatible with normal skeletal function in mosaic carriers of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 2004;74(4):752-60.

87. Chamberlain JR, Schwarze U, Wang PR, Hirata RK, Hankenson KD, Pace JM, et al. Gene targeting in stem cells from individuals with osteogenesis imperfecta. *Science* 2004;303(5661):1198-201.
88. Wenstrup RJ, Willing MC, Starman BJ, Byers PH. Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta. *Am J Hum Genet* 1990;46(5):975-82.
89. Bank RA, Tekoppele JM, Janus GJ, Wassen MH, Pruijs HE, Van der Sluijs HA, et al. Pyridinium cross-links in bone of patients with osteogenesis imperfecta: evidence of a normal intrafibrillar collagen packing. *J Bone Miner Res* 2000;15(7):1330-6.
90. Fedarko NS, Robey PG, Vetter UK. Extracellular matrix stoichiometry in osteoblasts from patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 1995;10(7):1122-9.
91. Rauch F, Travers R, Parfitt AM, Glorieux FH. Static and dynamic bone histomorphometry in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2000;26(6):581-9.
92. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002;110(9):1293-9.
93. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100:1475-1480.
94. Ries-Levavi L, Ish-Shalom T, Frydman M, Lev D, Cohen S, Barkai G, et al. Genetic and biochemical analyses of Israeli osteogenesis imperfecta patients. *Hum Mutat* 2004;23(4):399-400.

95. 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):539-46.
96. Braga V, Gatti D, Rossini M, Colapietro F, Battaglia E, Viapiana O, et al. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004;34(6):1013-6.
97. 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):129-32.
98. Brenner RE, Vetter U, Bollen AM, Morike M, Eyre DR. Bone resorption assessed by immunoassay of urinary cross-linked collagen peptides in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 1994;9(7):993-7.
99. Lund AM, Molgaard C, Muller J, Skovby F. Bone mineral content and collagen defects in osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1999;88(10):1083-8.
100. Cole WG. Genetics of connective tissue disease. *Med J Aust* 1993;158(10):678-80.
101. Langness U, Behnke H. Clinical picture and genetics of osteogenesis imperfecta. *Dtsch Med Wochenschr* 1970;95(5):209-12 passim.
102. Silience DO. Osteogenesis imperfecta nosology and genetics. *Ann N Y Acad Sci* 1988;543:1-15.
103. Kauffman RP, Overton TH, Shiflett M, Jennings JC. Osteoporosis in children and adolescent girls: case report of idiopathic juvenile osteoporosis and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56(8):492-504.
104. Paterson CR. Child abuse and osteogenesis imperfecta. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6622):644.

105. Bleck EE. Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management. *Clin Orthop Relat Res* 1981(159):111-22.
106. Binder H, Hawks L, Graybill G, Gerber NL, Weintrob JC. Osteogenesis imperfecta: rehabilitation approach with infants and young children. *Arch Phys Med Rehabil* 1984;65(9):537-41.
107. Brunelli PC, Frediani P. Surgical treatment of the deformities of the long bones in severe osteogenesis imperfecta. *Ann N Y Acad Sci* 1988;543:170-9.
108. Brunelli PC, Novati P. Complications of elongating intramedullary rodding in osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993;45(2):275.
109. Kocher MS, Shapiro F. Osteogenesis imperfecta. *J Am Acad Orthop Surg* 1998;6(4):225-36.
110. Gargan MF, Wisbeach A, Fixsen JA. Humeral rodding in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 1996;16(6):719-22.
111. Nicholas RW, James P. Telescoping intramedullary stabilization of the lower extremities for severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 1990;10(2):219-23.
112. Luhmann SJ, Sheridan JJ, Capelli AM, Schoenecker PL. Management of lower-extremity deformities in osteogenesis imperfecta with extensible intramedullary rod technique: a 20-year experience. *J Pediatr Orthop* 1998;18(1):88-94.
113. Pizones J, Plotkin H, Parra-García JI, Alvarez P, Gutiérrez P, Bueno A, et al. Bone healing in children with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Pediatr Orthop* 2005;25(3):332-5.
114. Mulpuri K, Joseph B. Intramedullary rodding in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2000;20(2):267-73.
115. Binder H, Conway A, Hason S, Gerber LH, Marini J, Berry R, et al. Comprehensive rehabilitation of the child with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993;45(2):265-9.

116. Hanscom DA, Bloom BA. The spine in osteogenesis imperfecta. *Orthop Clin North Am* 1988;19(2):449-58.
117. Saldanha KA, Saleh M, Bell MJ, Fernandes JA. Limb lengthening and correction of deformity in the lower limbs of children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86(2):259-65.
118. Supervia A, Diez A, Nacher M, Nogués X. Abnormal production of procollagen in fibroblast culture in a case of osteogenesis imperfecta. *Med Clin (Barc)* 1998;111(18):719.
119. Ohlsson C, Bengtsson B, Isaksson O, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998;19(1):55-79.
120. Ruiz M, Ferrández A, Cipres L, Ulied A. The effect of recombinant human growth hormone on body composition (bone mass and bone metabolism) in adults with childhood-onset growth hormone deficiency. En: Schonau E, Matkovic V, editors. *Pediatric Osteology. Prevention of osteoporosis, a pediatric task?*. Singapore: Elsevier Science; 1998. p. 225-234.
121. Castillo JA. Estudio experimental de la acción de la hormona de crecimiento humana recombinante sobre la consolidación de fracturas, crecimiento óseo, cartílago de crecimiento y metabolismo fosfocálcico en ratas wistar. Tesis doctoral. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 1994.
122. Ferrández A, Mayayo E, Castillo JA, Lalana MP, Oliván MP, Herrero MC. Bone effects of rhGH in Turner syndrome. En: Ranke MB, Rosenfeld RG, editors. *Turner syndrome: Growth promoting therapies.*: Elsevier Science; 1991. p. 119-123.
123. Ruiz M, Ferrández A, Mayayo E, Labarta JI, Cáncer E. Evaluation of bone mass on X-rays of the left hand and wrist with a magnifying glass. En: Schoenau E, editor. *Pediatric Osteology: new developments in diagnostics and therapy.*: Elsevier Science; 1996. p. 181-190.

124. Agnusdei D, Gentilella R. GH and IGF-I as therapeutic agents for osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2005;28(8 Suppl):32-6.
125. Hedstrom M, Saaf M, Brosjo E, Hurtig C, Sjoberg K, Wesslau A, et al. Positive effects of short-term growth hormone treatment on lean body mass and BMC after a hip fracture: a double-blind placebo-controlled pilot study in 20 patients. *Acta Orthop Scand* 2004;75(4):394-401.
126. Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, Valli M, Sirpresi S, Zamboni G, et al. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. *J Pediatr* 1996;129(3):432-9.
127. Marini J, Hopkins E, Reing CM. Growth hormone treatment trial of children with types III and IV osteogenesis imperfecta. In: *Sixth International Conference on Osteogenesis Imperfecta*; 1996; Utrecht, The Netherlands; 1996. p. 19-21.
128. Vieira NE, Marini JC, Hopkins E, Abrams SA, Yergey AL. Effect of growth hormone treatment on calcium kinetics in patients with osteogenesis imperfecta type III and IV. *Bone* 1999;25(4):501-5.
129. Vieira NE, Goans RE, Weiss GH, Hopkins E, Marini JC, Yergey AL. Calcium kinetics in children with osteogenesis imperfecta type III and IV: pre- and post-growth hormone therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67(2):97-100.
130. Kanaka-Gantenbein C. Present status of the use of growth hormone in short children with bone diseases (diseases of the skeleton). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(1):17-26.
131. Robinson RF, Long LD, Mahan JD. Treatment of poor linear growth in a patient with osteogenesis imperfecta type III. *Clin Ther* 2004;26(10):1680-3.
132. Fujita K, Kizaki Z, Inoue F, Kodo N, Furukawa N, Kinugasa A. A case of osteogenesis imperfecta type IA who accompanied increase frequency of bone fractures by GH therapy. En: Suwa S, editor. *Proceedings of the 4th Meeting of the*

- Research Society for Growth Disturbance in Children. Tokyo: Jeff Corporation; 1990. p. 173-179.
133. Kodama H, Kubota K, Abe T. Osteogenesis imperfecta: Are fractures and growth hormone treatment linked? *J Pediatr* 1998;132(3 Pt 1):559-60.
134. Noda H, Onishi H, Saitoh K, Nakajima H. Growth hormone therapy may increase fracture risk in a pubertal patient with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(2):217-8.
135. 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(14):947-52.
136. Glorieux FH. Bisphosphonate therapy for severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 2:989-92.
137. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1846-50.
138. Srivastava T, Alon US. The role of bisphosphonates in diseases of childhood. *Eur J Pediatr* 2003;162(11):735-51.
139. Speiser PW, Clarson CL, Eugster EA, Kemp SF, Radovick S, Rogol AD, et al. Bisphosphonate treatment of pediatric bone disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;3(2):87-96.
140. Shaw NJ, Bishop NJ. Bisphosphonate treatment of bone disease. *Arch Dis Child* 2005;90(5):494-9.
141. Zacharin M, Bateman J. Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta--lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(2):163-74.

142. Plotkin H. Bisphosphonates in children with bone diseases. *N Engl J Med* 2003;349(21):2068-71; author reply 2068-71.
143. Albright JA. Systemic treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* 1981(159):88-96.
144. Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant de Deuxchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987;16(5):360-3.
145. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003;18(4):610-4.
146. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):1030-6.
147. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):986-92.
148. Giraud F, Meunier PJ. Effect of cyclical intravenous pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. Open-label study in seven patients. *Joint Bone Spine* 2002;69(5):486-90.
149. Lee YS, Low SL, Lim LA, Loke KY. Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2001;160(11):641-4.
150. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111(3):573-8.

151. Fujiwara I, Ogawa E, Igarashi Y, Ohba M, Asanuma A. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 1998;157(3):261-2.
152. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur J Pediatr* 1997;156(10):792-4.
153. González E, Pavía C, Ros J, Villaronga M, Valls C, Escolá J. Efficacy of low dose schedule pamidronate infusion in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(5):529-33.
154. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 1998;87(1):64-8.
155. Bembi B, Parma A, Bottega M, Ceschel S, Zanatta M, Martini C, et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1997;131(4):622-5.
156. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002;86(5):356-64.
157. 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(4):266-83.
158. Banerjee I, Shortland GJ, Evans WD, Gregory JW. Osteogenesis imperfecta and intravenous pamidronate. *Arch Dis Child* 2002;87(6):562-3.
159. Shapiro JR, McCarthy EF, Rossiter K, Ernest K, Gelman R, Fedarko N, et al. The effect of intravenous pamidronate on bone mineral density, bone histomorphometry, and parameters of bone turnover in adults with type IA osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2003;72(2):103-12.

160. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003;18(1):126-30.
161. Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, Bilodeau N, Cloutier S, Rabzel M, et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):e601-3.
162. Maasalu K, Haviko T, Martson A. Treatment of children with Osteogenesis imperfecta in Estonia. *Acta Paediatr* 2003;92(4):452-5.
163. Forin V, Arabi A, Guignonis V, Filipe G, Bensman A, Roux C. Benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta: an open prospective study. *Joint Bone Spine* 2005;72(4):313-8.
164. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004;363(9419):1427-31.
165. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(1):43-53.
166. Ward LM, Denker AE, Porras A, Shugarts S, Kline W, Travers R, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of alendronate 35- and 70-milligram tablets in children and adolescents with osteogenesis imperfecta type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(7):4051-6.
167. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tato L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005;20(5):758-63.

168. Mitchell DY, Heise MA, Pallone KA, Clay ME, Nesbitt JD, Russell DA, et al. The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(4):536-42.
169. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69(4):242-7.
170. Taggart H, Bolognese MA, Lindsay R, Ettinger MP, Mulder H, Josse RG, et al. Upper gastrointestinal tract safety of risedronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2002;77(3):262-70.
171. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med* 2005;165(3):346-7.
172. Lipton A. New therapeutic agents for the treatment of bone diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(6):817-32.
173. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;139(1):31-7.
174. Valk NK, Erdtsieck RJ, Algra D, Lamberts SW, Pols HA. Combined treatment of growth hormone and the bisphosphonate pamidronate, versus treatment with GH alone, in GH-deficient adults: the effects on renal phosphate handling, bone turnover and bone mineral mass. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(3):317-24.
175. Lian JB, Niyibizi C. Gene therapy for genetic diseases of bone. *Clin Orthop Relat Res* 2000(379 Suppl):S159-63.
176. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 1999;5(3):309-13.
177. Marini JC. Osteogenesis imperfecta calls for caution. *Nat Med* 1999;5(5):466-7.

178. Wang Q, Marini JC. Antisense oligodeoxynucleotides selectively suppress expression of the mutant alpha 2(I) collagen allele in type IV osteogenesis imperfecta fibroblasts. A molecular approach to therapeutics of dominant negative disorders. *J Clin Invest* 1996;97(2):448-54.
179. Niyibizi C, Wang S, Mi Z, Robbins PD. Gene therapy approaches for osteogenesis imperfecta. *Gene Ther* 2004;11(4):408-16.
180. Sillence DO, Rimoin DL. Classification of osteogenesis imperfect. *Lancet* 1978;1(8072):1041-2.
181. Mautalen CA, González D, Ghiringhelli G. Efficacy of the bisphosphonate APD in the control of Paget's bone disease. *Bone* 1985;6(6):429-32.
182. Harinck HI, Papapoulos SE, Blanksma HJ, Moolenaar AJ, Vermeij P, Bijvoet OL. Paget's disease of bone: early and late responses to three different modes of treatment with aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD). *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6609):1301-5.
183. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51(3):170-9.
184. Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, Wallis G, Mathew C, Beighton P, et al. Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. *Am J Hum Genet* 1990;46(2):293-307.
185. Sztrolovics R, Glorieux FH, Travers R, van der Rest M, Roughley PJ. Osteogenesis imperfecta: comparison of molecular defects with bone histological changes. *Bone* 1994;15(3):321-8.
186. Baron R, Gertner JM, Lang R, Vignery A. Increased bone turnover with decreased bone formation by osteoblasts in children with osteogenesis imperfecta tarda. *Pediatr Res* 1983;17(3):204-7.

187. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
188. Zacharin M, Kanumakala S. Pamidronate treatment of less severe forms of osteogenesis imperfecta in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(11):1511-7.
189. McCarthy EA, Raggio CL, Hossack MD, Miller EA, Jain S, Boskey AL, et al. Alendronate treatment for infants with osteogenesis imperfecta: demonstration of efficacy in a mouse model. *Pediatr Res* 2002;52(5):660-70.
190. Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. Pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of treatment discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1268-74.
191. Valk NK, Erdtsieck RJ, Algra D, Lamberts SWJ, Pols HAP. Combined treatment of growth hormone and the biphosphonate pamidronate, versus treatment with GH alone, in GH-deficient adults: the effects on renal phosphate handling, bone turnover and bone mineral mass. *Clin Endocrinol* 1995;43:317-324.
192. Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner RE, Spranger J. Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life. *Calcif Tissue Int* 1992;50(1):36-41.
193. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006;148(4):456-60.
194. Theriault R, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Glück S, Stewart JF. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999;17:846-854.
195. Rauch F, Travers R, Munns C, Glorieux FH. Sclerotic metaphyseal lines in a child treated with pamidronate: histomorphometric analysis. *J Bone Miner Res* 2004;19(7):1191-3.

196. Davie MW, Haddaway MJ. Bone mineral content and density in healthy subjects and in osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 1994;70(4):331-4.
197. Reinus WR, McAlister WH, Schranck F, Chines A, Whyte MP. Differing lumbar vertebral mineralization rates in ambulatory pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 1998;62(1):17-20.
198. Sosa M, Nogués Solán X. ¿Quiénes son candidatos al uso de fármacos formadores? En: Nogués Solán X, editor. *Formadores de hueso*. Barcelona: Scientific Communication Management; 2005. p. 151-164.
199. Peretz A, Body J, Dumon JC, Rozenberg S, Hotimski A, Praet JP, et al. Cyclical pamidronate infusions in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 1996;25:69-75.
200. Vasikaran SD. Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem* 2001;38(Pt 6):608-23.
201. Morike M, Schulz M, Brenner RE, Bushart GB, Teller WM, Vetter U. In vitro expression of osteoblastic markers in cells isolated from normal fetal and postnatal human bone and from bone of patients with osteogenesis imperfecta. *J Cell Physiol* 1993;157(3):439-44.
202. Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP. Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1991;119(1 (Pt 1)):51-7.