



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Dr. Oscar Brunetto *

Clinical Review: Bisphosphonate use in Childhood Osteoporosis. **(Uso de bifosfonatos en osteoporosis juvenil. Revisión clínica)**

Bachrach L, Ward L. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2):400-9.

Este trabajo de revisión publicado recientemente por las Dras. Bachrach y Ward representa una verdadera puesta al día en algunos aspectos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de niños y adolescentes que presentan osteoporosis. En primer lugar resaltan el valor de los aspectos clínicos en el diagnóstico de osteoporosis, ya que no basta con una densidad mineral baja para la edad (interpretada como CMO o DMO inferior a -2 DE para edad, sexo y tamaño corporal) para definirla, sino que es necesaria la presencia de fracturas clínicamente relevantes asociadas, como son dos o más de miembros superiores o una de miembros inferiores o una fractura vertebral. También destacan que ante una fractura producida ante un trauma mínimo se debe sospechar osteoporosis, aun con densidades minerales óseas mayores a -2 DS.

En lo que respecta a las etiologías, la osteogénesis imperfecta (OI) representa la causa hereditaria más frecuente y en cuanto a las formas secundarias merecen ser destacadas las enfermedades reumáticas, gastrointestinales e inmovilización prolongada, así como las secundarias a medicaciones como glucocorticoides. Los niños que reciben glucocorticoides presentan aumento en el riesgo de fracturas. En esta

población también se ha documentado una rápida recuperación del esqueleto luego de suspendido el tratamiento con glucocorticoides sistémicos, retornando luego de un año de suspensión al riesgo de fractura esperado para su edad, no existiendo consenso acerca del uso de los bifosfonatos en la prevención primaria en pacientes pediátricos.

El tratamiento inicial en los pacientes pediátricos que presentan baja masa ósea y fracturas se debe orientar en un primer período a reducir o eliminar las causas predisponentes: optimizar la ingesta de calcio y vitamina D [objetivo: niveles de 25OHD iguales o superiores a 20 ng/ml]. Se deben evitar la obesidad y la inmovilización o la excesiva actividad física, el exceso o el uso iatrogénico de la hormona tiroidea o los glucocorticoides. Además es fundamental poder disminuir la actividad de la enfermedad de base que produce el cuadro de osteoporosis.

En lo que se refiere al tratamiento farmacológico, los únicos agentes en uso en pacientes pediátricos son los bifosfonatos. Estos compuestos han probado ser eficaces en mejorar la DMO y el dolor en pacientes portadores de osteogénesis imperfecta en estudios abiertos. Diversos compuestos (orales y parenterales) se han utilizado en los últimos 20 años en pacien-

* Médico Pediatra Endocrinólogo. Jefe de la División de Endocrinología; Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

tes pediátricos portadores de diversas patologías, como ser: osteoporosis inducida por glucocorticoides, parálisis cerebral, distrofia muscular, osteoporosis idiopática juvenil.

En el año 2007 se publicó una revisión Cochrane acerca del uso de bifosfonatos en osteoporosis secundaria en pacientes pediátricos. Para su realización se seleccionaron 807 artículos potencialmente relevantes, siendo analizables sólo 33 artículos (6 ensayos clínicos controlados, tres estudios caso control y 24 series de casos). A pesar de que en la mayoría se verificaban aumentos en la DMO bajo tratamiento, ninguno de los estudios tuvo suficiente potencia para examinar el efecto del tratamiento sobre las fracturas vertebrales o apendiculares. Es importante esta distinción ya que algunos tratamientos, si bien pueden producir aumentos en la DMO *versus* placebo (por ej. alendronato oral), no mejoran ni la frecuencia de fracturas, ni el dolor óseo o la calidad de vida de los pacientes. Esta revisión concluye que los datos disponibles son insuficientes para poder apoyar el uso de bifosfonatos como terapia establecida en pediatría, si bien podría justificarse su uso como terapia compasiva en algún caso de fracturas por fragilidad asociados a sintomatología dolorosa.

Actualmente no existe consenso acerca de cual podría ser el mejor agente a utilizar, dosis óptima de tratamiento y duración del mismo. Si bien en la bibliografía analizada impresionaría ser el aumento de la DMO dosis dependiente (pamidronato), en general se acepta que para poder definir con claridad este punto son necesarios ensayos clínicos que comparen distintas drogas y dosis en las distintas condiciones clínicas.

Se ha analizado el efecto de la duración del tratamiento en pacientes tratados con OI. En general se alcanza una meseta de ganancia de BMC entre 2-4 años de tratamiento. Por otra parte también se acepta que existe riesgo relacionado con la exposición continua a estas

drogas (supresión del recambio óseo), por lo que estarían indicados intervalos de tiempo sin tratamiento. Dentro de este panorama, datos de distintos estudios que respaldarían el uso de bifosfonatos en pacientes pediátricos en pacientes que continúan presentando factores de riesgo, aun en pequeñas dosis hasta que completen o casi complete su crecimiento.

Los bifosfonatos son bien tolerados en pacientes pediátricos. Dentro de los efectos adversos se suele observar una reacción aguda (fiebre, cuadro tipo gripal, con dolor óseo y muscular) entre los días 1-3 de la primer exposición a la droga. También se pueden ver hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, que son típicamente asintomáticas y resuelven en días. Para reducirlos, es útil mantener adecuadas concentraciones de vitamina D y aportes de calcio. Si bien en niños no se ha descrito la osteonecrosis del maxilar, es conveniente una evaluación odontológica previa y durante el tratamiento.

En lo que se refiere a toxicidad crónica el efecto adverso más importante es la sobresupresión del recambio óseo. El tratamiento con las dosis convencionales ha demostrado no modificar la reparación de fracturas óseas espontáneas pero sí de las fracturas producidas durante las osteotomías. Se ha visto supresión prolongada de los marcadores de resorción ósea (hasta dos años luego de suspendido el tratamiento) durante el uso de dosis de 9 mg/kg.año en pacientes portadores de OI.

Serían necesarios ensayos clínicos a mediano y largo plazo a fin de poder conocer más acerca de la eficacia de las distintas dosis, y mejores registros de los eventos adversos relacionados con el uso de estas medicaciones.

Finalmente, la recomendación de las autoras es proceder con cautela en el uso de estos compuestos en población pediátrica, dada la falta de evidencia clínica existente en la población pediátrica en la actualidad.