

TRATAMIENTO DE OSTEOGENESIS IMPERFECTA CON BISFOSFONATOS

CRISTINA TAU

Metabolismo Cálcico y Oseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires

Resumen El tratamiento con bisfosfonatos (BP), ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con osteogénesis imperfecta (OI). Los efectos benéficos son el alivio del dolor, la reducción de la incidencia de fracturas, la mejor movilidad corporal y la recuperación en las formas vertebrales. El tratamiento es más efectivo durante el período de crecimiento. Se presenta una actualización del tema. De la lectura de los anales se destacan los siguientes interrogantes: ¿Por cuánto tiempo deberá instituirse el tratamiento? ¿Es la vía oral tan efectiva como la endovenosa? ¿Cuál es la mejor dosis? ¿Cuándo suspender el tratamiento? ¿Se conservará la integridad del tejido óseo después de un tratamiento prolongado? ¿Qué fenómenos ocurren en el tejido óseo después de la interrupción de la terapia?

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, bisfosfonatos, hueso

Abstract *Treatment of osteogenesis imperfecta with bisphosphonates.* Treatment with bisphosphonates (BP) improves the quality of life of patients with osteogenesis imperfecta (OI). Beneficial effects are the relief of bone pain, a reduction of fracture incidence, improvement of corporal mobility and recovery of normal vertebral form. Treatment is less effective after completion of growth is here. An update of the literature is here presented. A number of important unsolved questions have been pointed out: for how long should treatment be instituted? Is the oral route as effective as the intravenous one? Which is the best dose? When treatment should be stopped? How well preserved is the longterm integrity of the bones? Which are the phenomena occurring in bone tissue after interruption of therapy?

Key words: osteogenesis imperfecta, bisphosphonates, bone

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria que afecta al tejido conectivo, clínicamente heterogénea; es la causa hereditaria más común de predisposición a fracturas, cuya presentación tiene amplio rango de edades, desde la vida intrauterina hasta la adultez. Actualmente el tratamiento con bisfosfonatos (BP) constituye la única terapia disponible para esta enfermedad.

origina huesos con menor cantidad de colágeno de inadecuada calidad. Los niños con OI tienen huesos pequeños, finos, con poco tejido trabecular, intensa remodelación ósea y alto riesgo de fracturas. Los pacientes presentan escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta, hiperlaxitud ligamentaria y facilidad para producir hematomas. La incidencia de la enfermedad es de 1/10 000 a 1/20 000 nacidos vivos¹.

Características generales

La OI se caracteriza por fracturas a repetición debido a aumento de la fragilidad ósea y por deformaciones esqueléticas progresivas. La causa es la mutación de los genes (COL1A1 y COL1A2) que codifican la proteína más abundante de la matriz ósea, el colágeno tipo I. Esto

Tipos de enfermedad

Se distinguen 4 tipos según la clasificación de Sillence que es la empleada habitualmente^{2,3}. Recientemente se han sumado los tipos V, VI y VII^{4,5,6}.

Los pacientes de tipo I son en general longevos, las fracturas aparecen generalmente después del nacimiento, y aunque cesan durante la adolescencia pueden recurrir con la inactividad y la menopausia. Es la OI más frecuente. Los pacientes tienen a menudo estatura normal, escasas deformaciones óseas, y en la mitad de los casos pérdida de la audición. Las escleróticas azules son comunes y una historia familiar positiva facilita el diagnóstico. Se dividen a su vez en OI tipos 1A y 1B según

Recibido: 3-IV-2006

Aceptado: 18-IV-2007

Dirección postal: Dra. Cristina Tau, Metabolismo Cálcico y Oseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4308-5325 e-mail: cristinau1@yahoo.com.ar

se presenten sin/o con dentinogénesis imperfecta (DI). La mutación, a menudo un alelo nulo COL1A1, causa una reducción de 50% de la cantidad de colágeno tipo I.

La OI tipo II es letal durante el período perinatal. Nacen con fracturas múltiples ya presentes durante la vida intrauterina, el esqueleto es muy osteoporótico, las deformaciones son muy graves en los huesos largos y presentan aplastamientos vertebrales, platispondilia, escasa mineralización de la calota craneana y afectación de la curvatura de costillas.

La OI tipo III es deformante, progresiva, con mayor frecuencia requiere correcciones ortopédicas. Presenta deformaciones óseas desde el nacimiento y escleróticas azules que se aclaran con la edad, DI, pérdida de la audición y talla muy corta. Tienen numerosas fracturas. La escoliosis es progresiva y la platispondilia es común. La expectativa de vida está supeditada a las deformaciones torácicas y ocurrencia de neumonías a repetición.

El tipo IV varía en gravedad, intermedia entre los tipos I y III. Los pacientes presentan deformaciones óseas, pequeña talla, y pérdida de la audición. Las escleróticas pueden ser azules o blancas. Se dividen en tipos IV A y IV B según se presenten sin/o con dentinogénesis imperfecta (DI).

Las OI V-VII tienen las siguientes características comunes: los niños no tienen dentinogénesis imperfecta, las escleróticas son blancas, y aún se desconocen las mutaciones que las originan, las cuales no estarían relacionadas con el gen del colágeno tipo I^{4, 5}.

El tipo V se caracteriza porque los pacientes hacen callos óseos hipertróficos que a veces se confunden con osteosarcomas, y por la presencia de una membrana interósea osificada en antebrazo que dificulta la pronación y supinación. Tienen ausencia de mutación del colágeno tipo I⁴. El tipo VI presenta escoliosis y se distingue sólo histológicamente por la acumulación de osteoide en el tejido óseo. El tipo VII presenta húmeros y fémures cortos, y coxa vara.

Ensayos terapéuticos en animales. Estudios realizados en ratones de 2 semanas de edad con OI grave tratados con alendronato (ALD) muestran reducción de fracturas, aumento de la densidad mineral ósea en fémur y columna, aumento de la masa de hueso metafisario, peso, longitud respecto de los controles⁷. Se han informado efectos de persistente calcificación del cartílago y acortamiento de fémures⁸.

El tratamiento con ALD en ratones OI tipo IV, mejora la masa ósea, las propiedades estructurales, la densidad mineral de fémures y columna, la geometría y área diafisaria. Aumenta el hueso trabecular en los fémures. Sin embargo, no se observó mejor calidad del tejido óseo^{9, 10}.

Objetivos y beneficios de la terapia con bisfosfonatos. El empleo de BP en esta enfermedad fue ensayado por primera vez por Devogelaer en 1987¹¹. Este

tratamiento mejora la calidad de vida a los niños afectados con OI. Sus principales beneficios son la disminución del dolor, disminución en la incidencia de fracturas y mejor movilidad corporal¹².

El tratamiento con pamidronato produce engrosamiento del hueso cortical y aumento del número de trabéculas sin engrosarlas. La magnitud de la respuesta es función de la etapa de crecimiento en la que se aplique, por lo que conviene iniciar el tratamiento lo más temprano posible¹³.

La fisioterapia, la rehabilitación y las cirugías ortopédicas son complementos adicionales del tratamiento de la OI¹⁴. Con la actividad física se evitan las contracturas musculares y la pérdida ósea inducida por la inmovilización. Se utilizan aparatos ortopédicos (ortesis) para proteger los miembros inferiores en las primeras etapas de movilización. Los pacientes pueden pararse o caminar gracias al enderezamiento de extremidades con clavos intramedulares.

Mecanismo de acción de los BP. Estas drogas, de gran afinidad por el tejido óseo, inhiben la actividad osteoclástica. Los BPs modernos son compuestos nitrogenados aminobisfosfonatos (pamidronato, alendronato, ibandronato, olpadronato) que disminuyen la actividad de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa, esencial en la ruta de síntesis de mevalonato en el osteoclasto, que causa inhibición de la síntesis de farnesil pirofosfato y geranilgeranil pirofosfato, ocasionando desaparición del borde en cepillo de los osteoclastos, estimulando su apoptosis^{15, 16}. Todos los bisfosfonatos disminuyen los marcadores de remodelación ósea y aumentan la densidad mineral ósea en los primeros años de tratamiento.

Tratamiento en recién nacidos y lactantes. La OI grave, tipo III, es reconocida desde el nacimiento por la baja estatura de los pacientes y sus deformaciones óseas como resultado de las fracturas *in utero*. Los bebés que sobreviven al período neonatal pueden presentar complicaciones a causa de la osteopenia grave. El pamidronato endovenoso ha sido utilizado en recién nacidos con este tipo de OI a los 12 días de vida, con aumento de la masa ósea del hueso cortical, con reducción de las deformaciones óseas. La masa ósea lumbar aumentó más de 50% después de un año de tratamiento¹⁷. El suplemento de calcio y vitamina D son pertinentes, dada la frecuencia de hipocalcemia sintomática a esta edad. Se han descrito complicaciones en recién nacidos con distrés respiratorio, por lo que no es aconsejable administrar este tratamiento en estos casos. Si se realiza, deben utilizarse dosis mínimas. En bebés se ha señalado al broncoespasmo como complicación del tratamiento¹⁸. Varios trabajos describen buenos resultados en lactantes con OI tipo III tratados con pamidronato y neridronato^{19, 20, 21}. El pamidronato endovenoso es de baja toxicidad y es un tratamiento eficaz para bebés con grave OI, que a menudo requieren cirugía adicional. El tra-

tamiento temprano previene la escoliosis y la impresión basilar. En estudios realizados²² utilizando una frecuencia mensual de infusiones endovenosas con pamidronato, en 11 bebés con OI tipos III y IV de 3 a 14 meses de edad (2 de tipo I, 5 de tipo III y 4 de tipo IV) durante 2.5 a 6 años, mostraron que todos tuvieron mejor movilidad y habilidad para caminar. Ocho de los 11 bebés caminaron, ninguno tuvo escoliosis, cifosis, ni impresión basilar. Todos fueron tratados quirúrgicamente con clavos intramedulares por fracturas y 5 necesitaron osteotomías. Con dicha forma de administración, no hubo efectos adversos del crecimiento, de la curación de las fracturas, de toxicidad, ni alteraciones de los valores de laboratorio y la talla mejoró (de un *Z-score* de -5.5 mejoró a un *Z-score* de -4.8).

Antes del tratamiento, los lactantes con osteogénesis imperfecta grave tienen incrementada la remodelación ósea^{21, 23} la que se ha relacionado con la inmovilización y fracturas²⁴. El tratamiento con BP disminuye los marcadores osteoclásticos significativamente, señalándose una reducción de 53% del índice NTX/creatinina urinario al inicio del tercer ciclo de infusiones manteniéndose durante el tratamiento completo, disminución de la D-piridolina urinaria libre, y resolución de la hipercalcemia en los niños que la presentaban antes del tratamiento²¹.

Comparados con bebés no tratados, el neridronato 1 mg/kg/dosis, dos días consecutivos cada 3 meses, durante 18 meses, mejoró el peso y la talla, disminuyó el número de fracturas, con desaparición del dolor²⁰. No se observaron efectos adversos salvo una reacción en la primera infusión. La talla y el peso aumentaron más en los que fueron tratados al nacer. En los de mayor edad, observaron el fenómeno de "catch-up". No se observaron modificaciones en el proceso de curación de fracturas, pero sí una mejoría en la morfología y corrección de deformaciones vertebrales. El tratamiento con neridronato no sería riesgoso para los bebés y podría usarse desde los primeros días de vida.

Tratamiento de niños

Pamidronato. Entre los bisfosfonatos que se utilizan como terapia de las OI, el pamidronato endovenoso es el mejor estudiado²⁵⁻³⁴. En los pacientes pediátricos con OI, el tratamiento disminuye el número de fracturas, mejora la movilidad y por consiguiente, la calidad de vida. Durante el tratamiento, las radiografías muestran bandas densas metafisarias (cartílago calcificado que es reemplazado progresivamente por tejido óseo). Las infusiones son bien toleradas, a pesar de la fase de reacción inicial, que incluye fiebre, disminución transitoria de la calcemia, en general irrelevante, y del recuento de leucocitos. Se ha sugerido como pretratamiento ibuprofeno o acetaminofeno, para disminuir la ocurrencia de efectos

secundarios³⁵. Durante el tratamiento prolongado, la curación de las osteotomías es lenta pero la reparación de las fracturas es normal³⁶. La mejor calidad de vida reside en el incremento de la fuerza muscular³⁰.

Durante la terapia con BP endovenoso el crecimiento no se altera³⁷, y al contrario, se estimula^{38, 39}. La remodelación ósea disminuye pero se mantiene siempre entre valores normales⁴⁰.

El modo de administración y dosis es variado. Hay estudios realizados con dosis de 10 mg/m²/día, en ciclos de 3 días cada 3 meses⁴¹ observándose disminución de la frecuencia de fracturas de miembros superiores pero no de los inferiores, y mejoría de altura de los cuerpos vertebrales en niños con OI tipos III y IV. La respuesta es variable ya que en algunos pacientes no se observaron modificaciones de la función motora, de la fuerza muscular ni disminución del dolor.

Con dosis de 6.8 mg/kg/año, en ciclos de 3 días con intervalos de 4-6 meses de intervalo, en 30 niños con OI y de 1.3 a 5 años de tratamiento, Glorieux y col.²⁶ informaron aumento de tamaño de cuerpos vertebrales, un aumento anual de 41% de masa ósea lumbar, disminución del número de fracturas, mejoría en la movilidad y ambulación y alivio de los dolores óseos.

En un estudio aún inédito⁴², hemos observado en 21 niños con OI (12 de Tipo I, 4 de Tipo III y 5 de Tipo IV) tratados con pamidronato oral durante 1 año, un aumento de la masa ósea lumbar de 23% y disminución del número de fracturas de 1.8 a 0.86 por año. En otro estudio también inédito⁴³, hemos observado en 11 niños con OI tipo I, III y IV, tratados 2 años con pamidronato endovenoso cíclico a 0.75 a 1 mg/kg/día, 3 días cada 3-4 meses, un aumento de la densidad mineral ósea lumbar de 33% en el primer año seguido de 12% en el segundo año de tratamiento, una disminución de la frecuencia de fracturas y mejor calidad de vida de los pacientes por la mejor movilidad.

El pamidronato endovenoso a razón de 30 mg/m²/mes durante 12 meses y cada dos meses en un segundo año, fue eficiente en niños y púberes con OI⁴⁴. Un estudio realizado en 30 niños y adolescentes con OI tipo I (18 prepúberes de 2.6 a 13.2 años y 12 púberes de 12.8 -15 años) mostró que los prepúberes exhibieron una mayor respuesta al tratamiento aunque todos presentaban fracturas y/o aplastamientos vertebrales y baja masa ósea (DMO) lumbar y de cuerpo entero (*Z-score* ≥ 2). La talla aumentó igual para los dos grupos y el tratamiento fue suspendido cuando la DMO alcanzó un valor normal. Trabajos previos señalan que dosis de 1 mg/kg, como máximo 30 mg en una única infusión, también disminuyen el riesgo de fracturas⁴⁵. Con dosis 9 mg/kg/año o con 3-4 mg/kg/año, se han observado buen incremento de masa ósea lumbar y disminución del número de fracturas⁴⁶.

Los efectos secundarios sobre el metabolismo óseo son la caída de la calcemia más intensa luego del primer

ciclo, y el aumento concomitante de los niveles de hormona paratiroidea. En el tratamiento prolongado también se ha observado disminución de marcadores de reabsorción ósea y en forma más pronunciada que en niños normales⁴⁷.

El tratamiento prolongado analizado por histomorfometría, mostró incremento de la masa ósea con aumento de espesor del hueso cortical y del número de las trabéculas. Como efectos adversos se han señalado una marcada disminución de la remodelación ósea y un aumento de cantidad de tejido residual cartilaginoso calcificado. Es incierto si esta anomalía estructural causará alguna alteración de la estabilidad ósea, por lo que se sugiere reservar el tratamiento para pacientes en los que el tratamiento resulte clínicamente beneficioso⁴⁸.

Olpadronato (OL). El olpadronato oral se ha utilizado en 16 niños con OI a 10 mg/m²/día, calcio y vitamina D, con 31% de reducción del número de fracturas, aumento significativo del contenido mineral óseo y densidad mineral ósea después de 2 años de tratamiento, comparado con 18 niños con OI tratados con placebo, sin supresión de los marcadores óseos^{4, 16, 49, 50}. La potencia antirresortiva es unas 10 veces superior al pamidronato y la absorción intestinal de 1 a 3%.

Alendronato (ALD). Pacientes pediátricos afectados de OI tratados con ALD oral durante 4 años, tuvieron buena tolerancia, disminuyeron el número de fracturas, mejoraron la movilidad corporal y la densidad mineral ósea. Los marcadores óseos y la calciuria disminuyeron significativamente. Los pacientes OI tipo I (n=7), OI tipo III (n=2) y OI tipo IV (n=7) fueron tratados con 10 mg/día en los niños con peso > 35 kg, 10 mg día por medio, entre 20 y 35 kg, y 10 mg cada 3 días en los de <20 kg de peso⁵¹. Glorieux y col. trataron con alendronato oral 5 mg/día a los niños con < 40 kg, y 10 mg/día a los niños con > 40 kg durante 2 años, a 139 niños con OI (tipos I, III y IV) de 4 a 19 años de edad y observaron disminución de 62% de los marcadores óseos osteoclásticos y aumento de la densidad mineral ósea. La tolerancia oral fue buena, pero 50% de los pacientes presentaron síntomas gastrointestinales, e igual a un grupo placebo⁵². Otros autores manifestaron una significativa mejoría de la calidad de vida en niños con OI tratados un año con alendronato oral, con buena tolerancia y disminución de 56% de marcadores óseos osteoclásticos^{53, 54}. Se ha comprobado que niños entre 3 y 7 años con OI grave aumentan la densidad mineral ósea de 47 a 106% luego de 2 años de tratamiento⁵⁵. El tratamiento es en general bien tolerado, los efectos secundarios que se describieron consisten en cefaleas, náuseas, fiebre, dolor abdominal y dolores óseos.

Neridronato. Infusiones cada tres meses con dosis de 2 mg/kg durante tres años en niños de 6 a 11 años con OI, produjeron un incremento de 10-25% de densidad mineral ósea lumbar y disminución de frecuencia de fracturas⁵⁶.

Se están desarrollando actualmente en estos pacientes diferentes protocolos internacionales con zoledronato⁵⁷ y risedronato⁵⁸.

Observaciones clínico-terapéuticas adicionales

Dimeglio y col.⁵⁹ observaron que los niños con OI leve tienen una mayor respuesta al tratamiento con bisfosfonatos que los que padecen las formas graves de OI.

El tratamiento con pamidronato endovenoso no produce alteración de la erupción dentaria en los pacientes con OI⁶⁰. Malmgren et al. estudiaron en total 58 pacientes, 20 tratados entre los 3 meses y los 5 años de edad, o sea antes de la erupción de los dientes permanentes, 27 pacientes entre los 5 y 14 años de edad, época de dentición mixta, y 11 restantes estudiados después de los 14 años, con la dentadura definitiva. Veinticuatro pacientes tenían DI. El estado dental fue controlado cada 6 meses, y observaron que la erupción dental fue acorde a la edad en 47 pacientes comparado con testigos sanos. Un solo paciente que había comenzado el tratamiento al año de edad, presentó retraso de la dentición primaria. Concluyen que la disminución de la actividad osteoclástica que se produce durante el tratamiento con BP no tiene efecto sobre la erupción dentaria.

El índice de masa corporal aumenta por tratamiento con BP. Semler y Schoenau³⁷ estudiaron un grupo de 40 niños (edad: 6.7 ± 4.7 años) con osteoporosis primaria, de los cuales 34 estaban afectados de OI, y los 6 restantes con osteoporosis primaria idiopática. Fueron tratados durante 2 años con APD endovenoso, con la dosis de 1 mg/kg/día en ciclos de 3 días cada 2-4 meses. El índice corporal total aumentó de 17.9 ± 4.2 a 19 ± 5.1 kg/m² en 17 pacientes (40%), disminuyó en 3 pacientes (7.5%), y se mantuvo igual en 6. La talla no se modificó significativamente.

Tratamiento de adultos con OI

Un estudio⁶¹ refiere que el empleo de diversos bisfosfonatos merece un resumen detallado. Este grupo trató 49 adultos con OI (edades: 16 a 72 años; 29 tipo I, 9 tipo III, 9 tipo IV y 2 tipo V) durante 18 meses, con diferentes bisfosfonatos. Los pacientes fueron tratados con alendronato (70 mg/semana en 16 pacientes), pamidronato endovenoso en infusiones de 1.5 mg/kg en 4 horas cada 3 meses (hasta un límite de 60 mg) en 24 pacientes, y risedronato a la dosis de 35 mg/semana en 6 pacientes, y 34 testigos sin tratar. El grupo tratado con alendronato fue el único que aumentó la densidad mineral ósea.

Que el alendronato es eficaz en adultos con OI también es referido por Chevrel y col⁶², quienes trataron 64 adultos con OI con 10 mg de alendronato por día, un

gramo de calcio y 800 UI/día de vitamina D, y lo comparan con un grupo tratado con placebo. Observaron un aumento de 10% de la DMO lumbar en los tratados, contra 0.7% en el grupo placebo: la DMO femoral aumentó 3.3% en los tratados y disminuyó 0.3% en el grupo placebo. Además observaron disminución de los marcadores óseos de formación y de reabsorción en el grupo tratado. El tratamiento no modificó la frecuencia de fracturas, aumentó el *score* de dolor, no tuvo efecto sobre la sordera y produjo efectos secundarios leves del tracto gastroin-testinal superior. También el tratamiento con risedronato oral a 35 mg/semana o 5 mg/día ha sido probado en adultos entre 25 y 53 años de edad con OI, con buenos resultados y una significativa disminución de los marcadores óseos osteoclásticos urinarios e incremento de la masa ósea⁶³.

Complementos terapéuticos

El suplemento de calcio y de vitamina D es útil en estos pacientes⁶⁴, ya que los BP producen disminución de la calcemia y riesgo de hiperparatiroidismo secundario. Los niveles de vitamina D deberían ser normales para no acentuar la disminución de la calcemia.

Algunos datos en la bibliografía, muestran utilidad en la combinación de la hormona de crecimiento y bisfosfonatos⁶⁵.

En cuanto a mujeres menopáusicas con OI, el tratamiento de reemplazo hormonal es fuertemente recomendado⁶⁶.

Complicaciones del tratamiento: Los efectos adversos del tratamiento endovenoso a corto término son de una fase aguda de reacción durante la primera infusión, con fiebre y mialgias. Se han descrito hipocalcemia, dolores óseos, iritis o uveítis transitoria. Y a largo plazo, disminución de la mineralización ósea, retraso en la formación del callo óseo con las osteotomías, y efectos aún desconocidos sobre la deposición ósea³². Los efectos secundarios del tratamiento oral son cefaleas, náuseas, fiebre, dolor abdominal y dolores óseos. El tratamiento induce también cierto grado de hipocalcemia, que en general es irrelevante. Las complicaciones oculares, ya sea dolor ocular, fotofobia y uveítis⁶⁷, se han observado durante el tratamiento con pamidronato. Osteomalacia y osteopetrosis han sido publicadas como complicación del tratamiento con bisfosfonatos^{68, 69}.

Probables tratamientos futuros. El trasplante de osteoblastos y la terapia génica son promisorios para el tratamiento de la OI. Las terapias génicas son complicadas por la heterogeneidad genética de la enfermedad y por el hecho que casi todas las mutaciones son dominantes negativas cuando el alelo mutante interfiere con la expresión del alelo normal⁷⁰. El trasplante de células madres de médula ósea está siendo evaluado⁷¹.

Interrogantes que aún no tienen una respuesta

Cuál BP y dosis óptima, y las consecuencias del tratamiento a largo plazo son aún desconocidas, por lo que conviene reservar el tratamiento a pacientes con problemas clínicos de relevancia: osteoporosis grave, fracturas por compresión o deformaciones óseas. El desconocimiento de las consecuencias a largo plazo impone prudencia y control permanente en el empleo de estas drogas en las formas leves con pocos síntomas clínicos.

¿Por cuanto tiempo debe instituirse el tratamiento? ¿Cuál será la integridad del tejido óseo y qué fenómenos transcurren después de la interrupción de la terapia? ¿Cuál es la eficiencia de la administración oral vs. la endovenosa? Son preguntas que todavía requieren respuestas. Por estos motivos es importante que el monitoreo terapéutico se realice por médicos experimentados en el uso de bisfosfonatos.

En conclusión, mientras se desarrollan tratamientos para corregir la anomalía genética, el tratamiento de elección para pacientes con OI grave, es el tratamiento con bisfosfonatos, que ha demostrado ser altamente efectivo para disminuir el número de fracturas, mejorar la masa ósea y la calidad de vida de los pacientes.

Agradecimientos: Se agradece a Laboratorios Gador por su colaboración para los gastos de publicación.

Bibliografía

1. Engelbert R H, Pruijs H E, Beemer F A, Helders P J. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1590-4.
2. Sillence DO, Senn A, and Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-6.
3. Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. *Clin Orthop Relat Res* 1981; 159: 11-25.
4. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1650-8.
5. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta Type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 30-8.
6. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
7. McCarthy EA, Raggio CL, Hossack MD, et al. Alendronate treatment for infants with osteogenesis imperfecta: demonstration of efficacy in a mouse model. *Pediatr Res* 2002; 52: 660-70.
8. Camacho NP, Raggio CL, Doty SB, et al. A controlled study of the effects of alendronate in a growing mouse model of osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 94-101.
9. Marini CJC, Kosloff KM, Uveges TE, et al. Alendronate treatment of Brl mouse model for osteogenesis imperfecta increases bone strength by increasing bone volume but fails to improve femoral brittleness or mineralization. *J Bone Miner Res* 2003; 18: S287.

10. Uveges TE, Kozloff K M. Alendronate increases bone strength and bone volume but fails to improve brittleness or mineralization in BRTL mouse model for type IV osteogenesis imperfecta. *Conference on OI on line*. 2005; 31. En: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
11. Devogelaer JP, Malghem J, Maldegue B, Nagant de Deuchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 1987; 16: 360-3.
12. Brumsen C, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine* 1997; 76: 266-83.
13. Rauch F. Bone and Cell biology in osteogenesis imperfecta: the bone tissue level. *Conference on OI on line*. 2005; S 05. En: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
14. Gerber, LH, Binder H, Weintrob J, et al. Rehabilitation of children and infants with osteogenesis imperfecta. A program for ambulation. *Clin Orthop Rel Res* 1990; 251: 254-62.
15. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998;19: 80-100.
- 16- Van Beek ER, Cohen LH, Leroy IM, Ebetino FH, Löwik CWGM, Papapoulos SE. Differentiating the mechanisms of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. *Bone* 2003 ; 33: 805-11.
17. Chien YH, Chu SY, Hsu CC, Hwu WL. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in a newborn infant. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 593-5.
18. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 213-34.
19. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1846-50.
20. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006; 149: 174-9.
21. Di Meglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35:1038-45.
22. Åström E, Håkan J, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment to infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. In press 2006.
23. 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: 610-4.
24. Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP. Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1991; 119: 51-7.
25. Rauch F, Glorieux F. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann Med* 2005; 37: 295-302.
26. Glorieux F H, 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: 947-52.
2. Åstrom E, Sotherhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86: 356-64.
28. 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; 15:163-74.
29. Bembi B, Parma A, Bottega M, et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1997; 131: 622-5.
30. Montpetit K, Plotkin H, Rauch F et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 601-3.
31. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 573-8.
32. Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT, Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 88-92.
33. Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusion. *J Pediatr* 2003; 142: 417-23.
34. Allgrove J. Bisphosphonates. *Arch Dis Child* 1997; 76: 73-5.
35. Robinson RF, Nahata MC, Hayes JR, Batsky DL, Bates CM, Mahan JD. Effectiveness of pretreatment in decreasing adverse events associated with pamidronate in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 2004; 24:195-7.
36. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004 19: 1779-86.
37. Semler O, Kron M, Schoenau E. Height and weight development during bisphosphonate therapy in children with primary osteoporotic diseases. *Conference on OI on line*. 2005; P40. En: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
38. Machado CE, Flombaum CD. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clin Nephrol* 1996; 45: 175-9.
39. 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: 1030-6.
40. Glorieux F. Bisphosphonate therapy in OI: update on efficacy and safety. *Conference on OI on line*. 2005; S15. En: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
41. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res*. 2005; 20: 977-86.
42. Tau C, Alvarez V, Mautalen C. Increment of bone mass and diminution of bone fractures with oral pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2000; 15, Suppl 1: S 108.
43. Tau C, Mautalen C, Brunetto O, Alvarez V, Farenga M, Rubinstein M. Osteogenesis Imperfecta: continuous increment of bone mass with two years of cyclical intravenous pamidronate following oral therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17, Supl.1: S370.
44. Silience D, Munns C, Briody J, et al. Cyclic intravenous pamidronate in osteogenesis imperfecta tipo I. *Conference on OI on line*. 2005; P45. En: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
45. Gandrud LM, Cheung JC, Daniels MW, Bachrach LK. Low dose intravenous pamidronate reduces fractures in

- childhood osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 887-92.
46. Göksen D, Çoker M, Darcan S, Köse T, Kara S. Low dose intravenous treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 124-9.
 47. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux F. Osteogenesis imperfecta types I, III and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 986-92.
 48. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux F. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002; 110:1293-9.
 49. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004; 363: 1427-31.
 50. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooij PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur J Pediatr* 1997; 156: 792-4.
 51. Cho T-J, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Park MS, Koo Park Y. Efficacy of oral alendronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005; 25: 607-12.
 52. Glorieux, FH, Rauch F, Ward I, et al. Alendronate in the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta. *26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004: 1043. En: <http://www.asbmr.org/meeting/abstracts.cfm>
 53. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, et al. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005; 25: 786-91.
 54. Vyskocil V, Pikner R, Kutilek S. Effect of alendronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 416-23.
 55. Madenci E, Yilmaz K, Yilmaz M, Coskun Y. Alendronate treatment alendronate in osteogenesis imperfecta. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 53-6.
 56. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 758-63.
 57. En: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00063479>.
 58. En: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00106028>.
 59. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006; 21:132-40.
 60. Malmgren B, Åstrom E, Hübel S, et al. Effect of bisphosphonate therapy on tooth eruption in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Conference on OI on line*. 2005: P34. En: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
 61. Shapiro JR, Hickman C, Brintzenhofesoc K, et al. Results of bisphosphonate treatment in adults osteogenesis imperfecta. *Conference on OI on line*. 2005: P33. En: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
 62. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, et al. Effects of Oral Alendronate on BMD in Adult Patients With Osteogenesis Imperfecta: A 3-Year Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21:300-6.
 63. DiMeglio LA, Pedersen KM, Ford L, Peacock M. Risedronate therapy for adults with osteogenesis imperfecta. *28th Meeting of American Society of Bone and Mineral Research* 2006: M399. Abstract. Philadelphia, USA.
 64. Albright JA. Systemic treatment of osteogenesis imperfecta. *Clin Orthop Relat Res* 1981; 159: 88-96.
 65. 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: 317-24.
 66. Patterson CR, McAllion S, Stellman JL. Osteogenesis imperfecta after the menopause. *N Engl J Med* 1984; 310: 1694-6.
 67. Haverbeke G, Pertile G, Claes C, Zeyen T. Posterior uveitis: an under-recognized adverse effect of pamidronate: 2 case reports. *Bull Soc Belge Ophthalmol* 2003; 290: 71-6.
 68. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, Ralston SH, Boyle IT, Boyce BF. Mineralization defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993; 342: 1459-60.
 69. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 394: 457-63.
 70. Niyibizi C, Wang S, Mi Z, Robbins PD. Gene therapy approaches for osteogenesis imperfecta. *Gene Ther* 2004; 11: 408-16.
 71. Horowitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, et al. Clinical response to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001; 97:1227-31.

[...] Esther recordó una charla a la que había asistido; giraba alrededor del pensamiento de un importante *jasid*: "Aumenta tu conocimiento aunque con él aumentes tu dolor" [...]

Silvia Plager

La rabina. 2da. Edición. Buenos Aires: Planeta, 2006, p 69