

Osteoporosis en pediatría

Diego Yeste, María Clemente, Ariadna Campos, Ana Fábregas, Laura Soler, Antonio Carrascosa

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona*

CRECIMIENTO Y MINERALIZACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO

El hueso es un tejido conjuntivo que posee la característica de tener una matriz extracelular mineralizada, convirtiéndose en una estructura apta para dar soporte al organismo. Es un tejido metabólicamente muy activo sometido a un proceso constante de aposición y resorción. Alberga en su interior la médula ósea hematopoyética y es reservorio de importantes iones que pueden ser almacenados y liberados de forma controlada. Se desarrolla a partir de moldes cartilaginosos y su volumen aumenta progresivamente durante los periodos embrionario, fetal y postnatal, estando totalmente formado al finalizar la pubertad coincidiendo con el momento en que se alcanza la talla adulta. A nivel macroscópico se distinguen dos formas de hueso: el hueso cortical, más compacto y resistente que se localiza en la periferia del hueso y el hueso trabecular dispuesto en forma de láminas, menos compacto, pero metabólicamente más activo y que se sitúa en el interior del hueso y en contacto con la médula ósea.

Las principales células del tejido óseo son los osteoblastos y osteocitos que poseen la capacidad de sintetizar la matriz ósea y el colágeno, de producir la fosfatasa alcalina y otros factores de regulación ósea local y de expresar receptores para la PTH, la vitamina D y los estrógenos que son sus principales agentes reguladores; por el contrario, los osteoclastos intervienen en la actividad de resorción ósea y se activan a través de la vía metabólica RANKL y de la activación del factor estimulador de colonias de macrófagos (CSF-M) ^(1,2). Estas estirpes celulares integran las unidades básicas multicelulares óseas que son las verdaderas unidades morfológicas y funcionales del tejido óseo que se activan en momentos específicos del ciclo de remodelado óseo, determinando que el hueso pase por fases de 3-4 meses de duración y en las que de forma secuencial se pro-

duce la activación de los osteoclastos, la resorción ósea, la inversión y finalmente la formación de nuevo hueso y la mineralización (**Figura 1**). El balance entre la activación de la vía RANKL que induce la resorción de tejido óseo y la vía WNT que promueve la síntesis de osteoprotegerina y la formación de hueso es el factor determinante de la masa ósea alcanzada por un individuo ⁽³⁾. La actividad de remodelado óseo es esencial para adaptar la arquitectura ósea a las necesidades mecánicas del organismo, para facilitar la reparación de las microfracturas óseas y en la regulación de la homeostasis del metabolismo fosfocálcico. Durante la infancia y la adolescencia, y hasta que se alcanza la talla adulta, coexiste con la actividad de osificación endocondral que contribuye a la formación de nuevo hueso a partir del cartílago de crecimiento. De forma que ambos fenómenos se combinan y acoplan teniendo como resultado la promoción del crecimiento longitudinal del hueso y la adquisición de masa ósea. Se estima que durante la edad adulta la actividad de remodelado óseo determina la renovación anual del 7,5 - 10% del volumen óseo total del organismo ⁽⁴⁻⁶⁾.

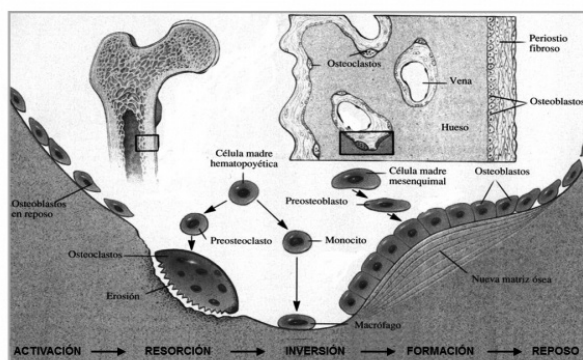


Figura 1. Actividad de remodelado óseo. Acoplamiento de la actividad de los osteoclastos y osteoblastos. Resorción y neoformación ósea.

FACTORES REGULADORES DE LA MASA ÓSEA

Muchos son los factores que regulan la adquisición de la masa ósea: la carga genética, la nutrición, los estilos de vida, la actividad física, diferentes hormonas, múltiples factores locales de crecimiento y algunas citocinas (**Figura 2**). Durante la infancia y la adolescencia favorecen el anabolismo óseo y la adquisición del pico de masa ósea. Durante la edad adulta contribuyen al equilibrio entre resorción y neoformación óseas y favorecen el mantenimiento de la masa ósea y ya en las últimas décadas de la vida disminuye la neoformación ósea, el balance se negativiza y conlleva una disminución progresiva de la masa ósea. El capital óseo con el que se llega a la edad adulta es por tanto un factor condicionante del potencial desarrollo de osteoporosis que se acompaña con la edad. Por consiguiente, es del máximo interés que todas las poblaciones pediátricas, tanto normales como con patología, lleguen a la tercera década de la vida con un nivel óptimo de masa ósea para prevenir el desarrollo ulterior de la osteoporosis (**Figura 3**).^(7,8,9)

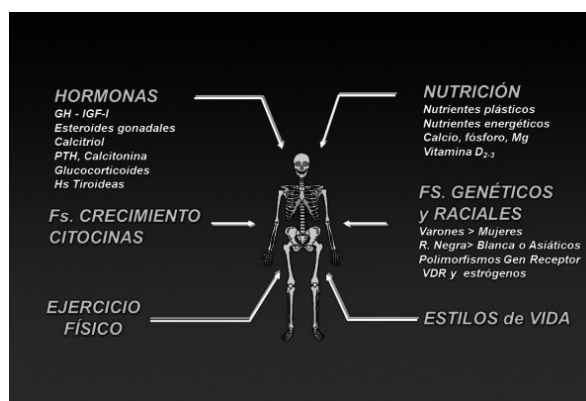


Figura 2. Factores reguladores de la masa ósea.

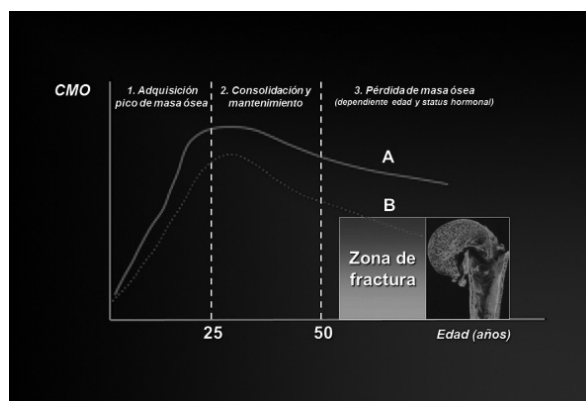


Figura 3. Evolución de la masa ósea desde el nacimiento a la edad adulta. A: Población normal. B: Población con osteopenia iniciada en la infancia y/o adolescencia.

Factores genéticos

Diversos estudios han puesto de relieve que los factores genéticos pueden explicar entre un 60-80% de la variabilidad de la masa ósea en la población normal. Los hijos tienden a tener una masa ósea similar a la de sus padres. Esta aseveración ha sido comprobada en varios estudios realizados en gemelos y en parejas de madres e hijas y de padres e hijos. Los gemelos monocigóticos tienen una densidad mineral ósea más concordante que los gemelos dicigóticos. Así mismo también se ha comprobado que los familiares de personas con osteoporosis tienen valores de densidad mineral ósea inferiores a los de la población normal. Aceptándose que la regulación de la masa ósea es un proceso poligénico, en el curso de estos últimos años una parte importante de la investigación sobre marcadores genéticos se ha centrado en el estudio de genes de receptores hormonales, de hormonas, de factores de crecimiento, de factores de transcripción y de proteínas de la matriz ósea⁽¹⁰⁾.

Actividad física

La actividad física es un determinante mayor de la masa ósea. Regula la síntesis del componente orgánico de la matriz ósea, el depósito de sales minerales, la orientación espacial de las fibrillas de colágeno mineralizadas y la orientación espacial de la arquitectura ósea. Sus efectos van en el sentido de optimizar la fuerza y la resistencia del hueso frente a los micro y macrotraumatismos a los que está continuamente sometido. Los niños y adolescentes con actividad física apreciable tienen valores mayores de densidad mineral ósea que aquellos que tienen una actividad sedentaria. Las atletas de élite, corredoras y gimnastas, incluso a pesar de presentar cierto grado de hipogonadismo, tienen valores de densidad mineral ósea superiores a los individuos sedentarios. Estudios controlados en adolescentes con diversos grados de actividad física, han mostrado que el ejercicio prolongado estimula la aposición de masa ósea⁽¹¹⁾.

Estilos de vida

El consumo excesivo de alcohol y el hábito de fumar también ha sido relacionado con valores de densidad mineral ósea bajos y con una mayor incidencia de fracturas óseas⁽¹²⁾.

Factores hormonales y factores locales de crecimiento

La *paratohormona* tiene un efecto dual sobre el metabolismo óseo. Concentraciones séricas fisiológicas estimulan el anabolismo óseo, por contra, concentraciones séricas elevadas favorecen el catabolismo óseo. A nivel renal estimula la actividad 1- α -hidroxilasa favoreciendo la síntesis del metabolito activo de la vitamina D, el calcitriol (1,25(OH)₂D) favoreciendo indirectamente la ab-

sorción intestinal de calcio. La *calcitonina* inhibe la acción de los osteoclastos y en este sentido ha sido utilizada para el tratamiento de la osteoporosis. La *hormona de crecimiento* (GH) regula junto con la nutrición la síntesis de IGF-I que ejerce importantes efectos anabólicos sobre el cartílago de crecimiento y el hueso. En este sentido, los niños y adolescentes afectos de deficiencia de GH presentan una masa ósea disminuida. Los *esteroides gonadales* (estradiol y andrógenos) son agentes reguladores del crecimiento y de la mineralización ósea y a través de las influencias que la nutrición tiene sobre su secreción, esta última también regula estos procesos. Su presencia es necesaria para realizar el brote de crecimiento puberal y para la adecuada mineralización del cartílago de crecimiento y del hueso. Situaciones clínicas de hipogonadismo en ambos sexos condicionan una disminución de la masa ósea. Las *hormonas tiroideas* estimulan la mineralización del cartílago de crecimiento y regulan la actividad de remodelado óseo; en situación de hipertiroidismo se observa disminución de masa ósea. Los glucocorticoides a dosis suprafisiológicas inhiben tanto el crecimiento como la mineralización del hueso. Sin embargo, a dosis fisiológicas o dosis discretamente superiores, como las administradas en la hiperplasia suprarrenal congénita, no tienen repercusiones negativas importantes sobre la masa ósea, aunque sí sobre el crecimiento. La *leptina*, hormona sintetizada por los adipocitos y que informa al hipotálamo de las reservas energéticas, ha sido considerada también como un posible mediador que estimularía el gonadostato. Más recientemente, un efecto de la leptina sobre el metabolismo óseo ha sido también sugerido. Finalmente, existen múltiples *factores locales de crecimiento y citocinas* que regulan también el metabolismo óseo ^(13,14).

Factores nutricionales

La nutrición regula el proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea a través de diversos mecanismos: a. Aporta nutrientes energéticos y plásticos necesarios para la multiplicación celular y la síntesis de la matriz del cartílago y del hueso. b. Aporta vitaminas que regulan la formación de esta matriz. c. Aporta sales minerales de calcio, fósforo y magnesio que se depositan en la matriz. d. Condiciona la síntesis de hormonas y factores locales de crecimiento que regulan globalmente tanto el proceso de crecimiento en longitud de los huesos como el de su mineralización: hormona de crecimiento, IGF-I y esteroides gonadales.

La malnutrición condiciona una situación de hipogonadismo hipogonadotropo. Cuando se produce antes de la pubertad, condiciona un retraso en la aparición del desarrollo puberal; cuando se produce durante el desarrollo puberal, condiciona un paro en el desarrollo de la pubertad, y cuando se produce en la adolescencia o en el adulto condiciona una abolición de la fun-

ción gonadal normal, manifestándose mediante una amenorrea en las mujeres y un hipogonadismo en los varones. No son completamente conocidos los mecanismos a través de los cuales el estado nutricional puede regular la secreción de gonadotrofinas ⁽¹⁵⁾.

Calcio y mineralización ósea

El calcio es el quinto elemento del organismo en abundancia. Un 99,4% está depositado en el esqueleto óseo; un 0,5% en los tejidos blandos y el 0,4% restante en el líquido extracelular, fundamentalmente en el plasma. La cantidad total de calcio depositada en el esqueleto óseo pasa de 30 g en el recién nacido a 1.300 g en el adulto, manteniéndose estable desde entonces hasta las últimas décadas de la vida, momento en que existe una pérdida relacionada con la disminución fisiológica de la masa ósea. El balance cálcico es netamente positivo durante la infancia y adolescencia, es neutro durante la edad adulta y está relacionado con el proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea.

El depósito de calcio en el hueso depende de la cantidad total de calcio presente en la alimentación, de su tasa de absorción intestinal y de su eliminación urinaria. La cantidad total de calcio en la dieta puede variar desde 300 a 2.000 mg/día según el tipo de dieta realizada. La absorción intestinal de calcio varía según la edad. Un 90% de la absorción intestinal de calcio se realiza en el intestino delgado y sólo un 10% en el intestino grueso. La vitamina D regula la calbindina, proteína transportadora de calcio. La biodisponibilidad del calcio depende de los compuestos químicos de los que forma parte y de la presencia de otros factores presentes en la dieta (fibra, oxalatos, fitatos). En situaciones clínicas de bajo aporte de calcio, su absorción intestinal puede incluso incrementarse por encima de los niveles antes comentados siempre que los niveles plasmáticos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sean adecuados, con objeto de permitir una aposición ósea correcta, aunque aportes inferiores a 450 mg/día han mostrado ser claramente insuficientes para mantener un adecuado ritmo de incremento de la masa ósea. Por contra, situaciones de aporte excesivo de calcio no comportan un incremento lineal de la absorción intestinal del mismo, existiendo incluso unos valores a partir de los que ya no se incrementa la absorción intestinal de calcio. Una cuestión debatida durante estos últimos años es la relación existente entre aporte de calcio en la dieta y masa ósea. Se acepta que existe un umbral fisiológico para la absorción de calcio dependiente de la edad y en íntima relación con las necesidades de calcio para lograr un ritmo normal de adquisición de masa ósea. Aunque este umbral puede ser forzado con la suplementación de calcio, no se conocen los efectos a largo término de este hecho, siendo necesarios estudios prospectivos que indiquen: a) qué épocas de la vida son más sensibles a esta suplementación: infancia, niñez, desarrollo puberal, adolescencia o adulto joven; b) cuáles son las necesidades óptimas

para cada época; c) si los cambios inducidos en la masa ósea son permanentes o desaparecen al suprimir la suplementación; d) si esta suplementación resulta en un pico de masa ósea superior, y d) si este pico de masa ósea es beneficioso o no para evitar la aparición de fracturas osteoporóticas. Responder a todas estas cuestiones es difícil y requiere estudios a muy largo término. Mientras tanto parece útil seguir las recomendaciones de aporte de calcio sugeridas en diversas reuniones de consenso y por diferentes sociedades médicas y lograr que todos los niños y adolescentes tengan niveles óptimos de vitamina D. Las recomendaciones actuales de aporte de calcio en la dieta fueron revisadas a finales de 2010, por el «Food and Nutrition Board» del Instituto de Medicina de la Academia Americana de Ciencias y varían entre los 200 mg para los lactantes a 1300 mg para los adolescentes. Las principales fuentes alimentarias de calcio las constituyen los productos lácteos, el pan, los huevos y los cítricos. En resumen, teniendo en cuenta la variabilidad en la absorción intestinal de calcio según las diferentes edades e incluso la capacidad de incrementarse en situaciones de aporte cálcico restringido, y que la vitamina D es el mayor agente responsable de la absorción intestinal de calcio, parece razonable recomendar que si el aporte de vitamina D es suficiente no son necesarios aportes superiores de calcio a los recomendados, para adquirir y mantener la masa ósea. Aportes más elevados de calcio podrían condicionar una hipercalcemia y el riesgo relativo de nefrocalcinosis, particularmente si se asocian a dosis superiores a las recomendadas de vitamina D, tal como se ha observado en la intoxicación por vitamina D. La suplementación de calcio sólo estaría indicada cuando las ingestas son inferiores a las recomendadas, particularmente durante los períodos de máxima acreción de masa ósea (primeros años de vida y el desarrollo puberal) y en poblaciones con trastornos de la absorción intestinal y con necesidades fisiológicas aumentadas (prematuros, embarazo y lactancia durante la adolescencia)⁽¹⁶⁾.

Vitamina D y mineralización ósea

Los precursores de vitamina D (colecalfiferol, ergocalciferol) no poseen por sí mismas, a dosis fisiológicas, actividad biológica. De forma similar, a las formas principales circulantes de la hormona 25(OH)D, no se les conoce una actividad específica. Estas últimas moléculas y los metabolitos precursores de vitamina D son consideradas las principales formas de almacenamiento y depósito de vitamina D en el organismo y precisan su conversión a 1,25(OH)₂D para ejercer sus efectos biológicos sobre sus tres órganos diana tradicionales: el intestino, el hueso y el riñón. A nivel intestinal, el calcitriol incrementa la absorción de calcio y fósforo procedentes de la dieta, adaptando este proceso a las fluctuaciones de su aporte alimentario, también incrementa los niveles intracelulares de las proteínas transportadoras de calcio (calbindina) y la expresión de canales selectivos para la absorción del

calcio en el enterocito. En el tejido óseo, el 1,25(OH)₂D es un agente esencial del desarrollo, crecimiento y mineralización del tejido óseo y regula la actividad de remodelado óseo. Sus mecanismos reguladores no son completamente conocidos, aunque diversos estudios de base experimental ponen de manifiesto que posiblemente el papel principal de la vitamina D en el tejido óseo sea el de proveer los minerales necesarios para promover la mineralización del tejido osteoide. En el riñón, el 1,25(OH)₂D, además de regular su propia síntesis, incrementa la eficiencia de la reabsorción de calcio y fósforo en el túbulo distal a través de la expresión y regulación de transportadores de calcio (calbindina D28k, calbindina D9k) y de canales epiteliales de calcio (TRPV5 y TRPV6). Un interés particular durante los últimos años ha sido dado al receptor de la vitamina D, en relación con la adquisición de la masa ósea, y en este sentido diversos trabajos han asociado la presencia de ciertos polimorfismos de este receptor con la masa ósea^(17,18).

MÉTODOS PARA VALORAR LA MASA ÓSEA Y EL METABOLISMO DEL TEJIDO ÓSEO

Métodos no invasivos

Las técnicas no invasivas han contribuido a conocer los patrones normales del proceso de adquisición de la masa ósea durante la infancia y adolescencia y a detectar poblaciones pediátricas de riesgo. La densitometría fotónica simple, la densitometría fotónica dual, la densitometría radiológica de doble energía, la tomografía axial computarizada, la medición del espesor de las corticales de las falanges de los huesos de la mano y los ultrasonidos son las más utilizadas. En todas, menos en los ultrasonidos, existe un grado mayor o menor de radiación del paciente. De entre todas, la densitometría radiológica de doble energía (DEXA) es la más adecuada para la cuantificación de la masa ósea en pediatría, por su alto índice de reproducibilidad (99%), su escaso error de precisión (1%), el limitado tiempo que se precisa para su realización (3-5 minutos) y su mínima dosis de radiación (0,02% de límite anual establecido para la población)^(19,20).

La masa ósea evaluada mediante densitometría dual de rayos X y expresada como DMO (gramos de hidroxapatita/cm²) se puede evaluar en la región lumbar, femoral y en todo el esqueleto. Se incrementa progresivamente desde el nacimiento hasta la edad de 20-25 años, siendo los primeros años de la vida y el desarrollo puberal los períodos de máximo crecimiento en longitud del esqueleto y de máximo incremento en la DMO. La DEXA ha contribuido a conocer los patrones normales de adquisición de la masa ósea durante la infancia y la adolescencia y a detectar poblaciones pediátricas de riesgo. Nosotros hemos estudiado la evolución de la masa ósea durante la infancia y la adolescencia a nivel de la columna lumbar (L2-L4) en un estudio transversal realizado en 256 niños y 215 niñas de edades comprendidas entre los tres meses y los

21 años y hemos establecido el patrón de adquisición de masa ósea en nuestra población (**Figura 4 y Figura 5**). Mediante esta técnica se cuantifica la cantidad total de mineral (CMO) depositado en tres cuerpos vertebrales (L2-L4) y se divide por el área proyectada de los tres cuerpos vertebrales. Los resultados se expresan como gramos de hidroxapatita/cm² y representa la densidad mineral ósea (DMO) ⁽²¹⁻²³⁾.

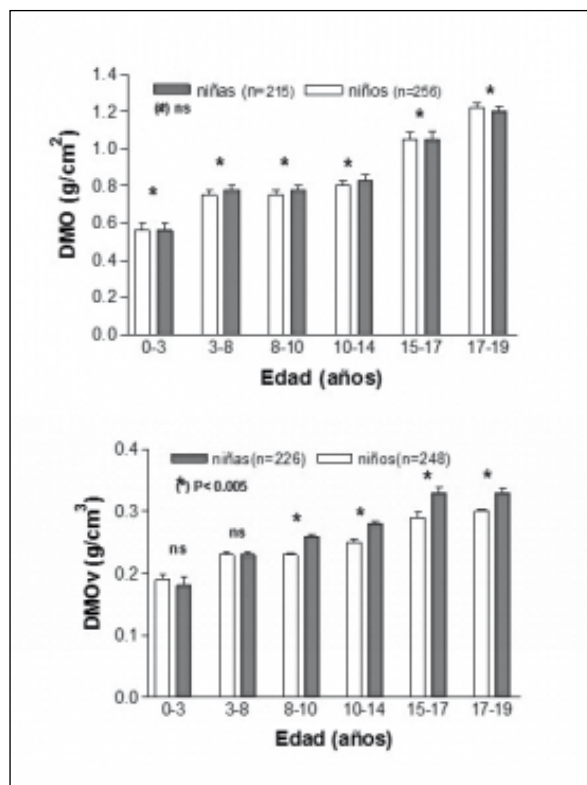


Figura 4. Valores de densidad mineral ósea y a nivel de columna vertebral (L2-L4) en nuestra población en función de la edad y sexo. Valores en gramos de hidroxapatita/cm² y gramos de hidroxapatita/cm³.

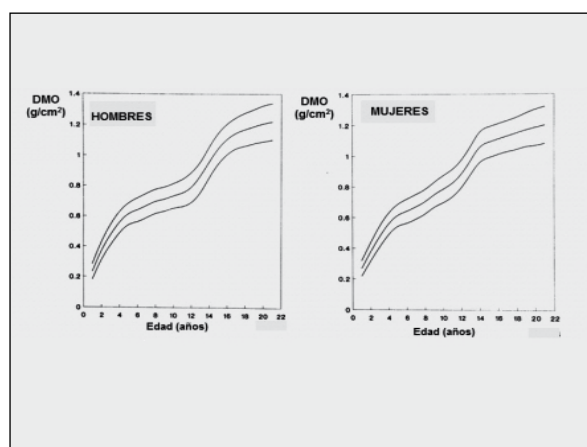


Figura 5. Evolución de la densidad mineral ósea en la infancia y adolescencia. Valores en gramos de hidroxapatita/cm² (media \pm 1 DE).

La masa ósea se incrementa progresivamente desde el nacimiento hasta la edad de 20-25 años, con ritmos diferentes según el período considerado. Desde el nacimiento hasta la edad de 3 años el incremento representa aproximadamente un 30% del incremento total, desde los 3 años hasta el inicio del desarrollo puberal se incrementa un 20%, durante el desarrollo puberal se incrementa otro 30-40% y desde la finalización del crecimiento hasta la edad de 21 años se incrementa otro 15-20%. Estos datos indican que los primeros años de la vida y la pubertad son las etapas en las que el crecimiento en longitud del esqueleto y la ganancia de DMO son más intensas, y que la mineralización del esqueleto se continúa durante la adolescencia tardía hasta los 25 años de edad. En consecuencia, estas épocas de la vida son las de mayor riesgo para no alcanzar una masa ósea adecuada si en ellas inciden procesos patológicos que condicionen un menor ritmo de ganancia y/o pérdida de masa ósea ⁽²⁴⁾ (**Figura 6**).

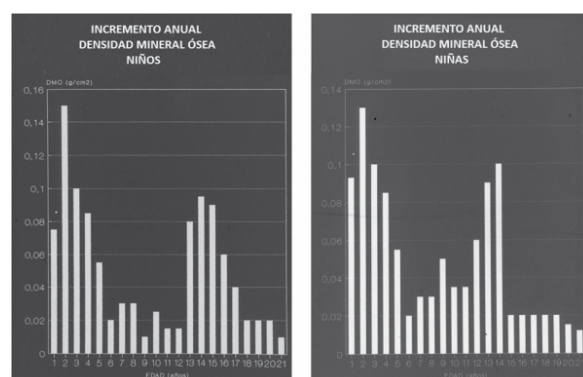


Figura 6. Incrementos anuales de densidad mineral ósea en la infancia y adolescencia. Los tres primeros años de la vida y la adolescencia son las etapas de mayor depósito de sales minerales en el esqueleto en desarrollo. Valores en gramos de hidroxapatita/cm².

En la actualidad están en desarrollo las técnicas de Tomografía Cuantitativa Computarizada periférica (pQCT) que permiten evaluar la DMO volumétrica del esqueleto periférico con alta precisión y con dosis bajas de radiación (<3μSv) que tienen un futuro prometedor ⁽²⁵⁾. Por último, los ultrasonidos son una técnica no invasiva y exenta de radiaciones, que también se ha utilizado para cuantificar la masa ósea. Las falanges de extremidades superiores y el calcáneo son las dos regiones anatómicas valoradas. Los datos disponibles hoy día indican que mientras los datos obtenidos en el calcáneo pueden ser representativos de la masa ósea, del riesgo de osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas, los datos obtenidos en las falanges de las extremidades superiores están en curso de validación ⁽²⁶⁾.

Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo son moléculas sintetizadas por los osteoblastos y os-

teoclastos o moléculas procedentes de la reabsorción de la matriz ósea. Pueden cuantificarse en plasma y en orina y se clasifican en dos grupos: marcadores de neoformación ósea y marcadores de resorción ósea.

Los marcadores de neoformación ósea son moléculas sintetizadas por los osteoblastos, siendo la osteocalcina y la fosfatasa alcalina (FA) los mejor caracterizados, los más utilizados en clínica y los que mejor relación tienen con los valores de densidad mineral ósea. Los marcadores de resorción ósea son moléculas sintetizadas por los osteoclastos (fosfatasa ácida tartratorresistente) o moléculas que proceden de la degradación de la matriz ósea en el curso de su resorción (hidroxiprolina, piridinolinas, péptidos derivados de la degradación de moléculas precursoras del colágeno: telopéptido carboxiterminal y telopéptido aminoterminal). La deoxipiridinolina cuantificada en orina y el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP) son los marcadores más específicos, más utilizados en clínica y los que mejor relación guardan con los valores de densidad mineral ósea. No obstante, tenemos que tener en cuenta que no son de fácil interpretación debido a la ausencia de valores de referencia con relación a la edad, sexo y estadio puberal⁽²⁷⁾.

MASA ÓSEA. CONCEPTO DE OSTEOPENIA Y DE OSTEOPOROSIS

El término de masa ósea define la cantidad total de tejido óseo del organismo y depende del volumen del esqueleto y de la cantidad de células y matriz extracelular mineralizada, en él albergadas. En condiciones fisiológicas la cantidad total de sales minerales depositadas en la matriz por unidad de volumen es relativamente constante, sin embargo, en situaciones patológicas la cantidad de sales minerales puede ser superior (osteopetrosis) o inferior (raquitismo/osteomalacia).

La osteoporosis se define como una situación en la que existe una pérdida global de masa ósea. La celularidad y los componentes orgánico e inorgánico de la matriz están disminuidos. La disminución de la matriz extracelular puede ser homogénea y afectar por igual al componente orgánico e inorgánico, o puede afectar más al componente mineral que al componente orgánico. La osteoporosis puede ser uniforme en todo el hueso o afectar más a unas partes que otras del mismo hueso. El resultado final siempre es la pérdida de la arquitectura normal del hueso e implica una disminución de su resistencia y elasticidad teniendo como consecuencia la posible aparición de fracturas patológicas.

Osteopenia y osteoporosis son dos términos que definen grados diferentes de pérdida de la masa ósea. El desarrollo de métodos no invasivos para cuantificar la masa ósea ha permitido valorar el contenido mineral óseo en diversas regiones anatómicas y definir

los conceptos de osteopenia y de osteoporosis y su relación con la aparición de fracturas en la edad adulta. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, los valores de densidad mineral ósea (DMO) comprendidos entre -1 y -2,5 desviaciones estándar (DE) de los valores de la media correspondientes a una población adulta de similar edad y sexo definen el concepto de osteopenia. Cuando estos valores son inferiores a -2,5 DE definen el concepto de osteoporosis; con estos valores ya existe un riesgo franco para la aparición de fracturas óseas, pero no significa que todos los sujetos que los tengan las vayan a presentar necesariamente⁽²⁸⁾.

A diferencia de lo que ocurre en la población adulta, en la que ya se ha alcanzado el pico de masa ósea, y los criterios de osteopenia y osteoporosis reflejan el riesgo para la aparición de fracturas patológicas ya que las posibilidades de recuperación son limitadas, en la infancia y la adolescencia la masa ósea se está adquiriendo y valores bajos de masa ósea pueden recuperarse con la terapia adecuada en muchas ocasiones. Por esta razón los conceptos de osteopenia y osteoporosis no pueden tener el mismo significado que en la edad adulta y en general se prefiere hablar de valores bajos de masa ósea en relación con los de una población de similar edad, sexo y estadio puberal, categorizando estos valores en forma de valor z-score. En Pediatría y por debajo de los 20 años de edad se recomienda utilizar el concepto de **“densidad mineral baja o disminuida para la edad cronológica”** cuando los valores de z-score son inferiores a -2 DE y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) se definiría la **“osteoporosis en la edad pediátrica”** cuando además de presentar un valor de DMO expresado en puntuación z-score y corregido para su edad, sexo y estadio puberal inferior a -2 DE estén presentes dos de las siguientes condiciones: haber tenido dos o más fracturas de bajo impacto de energía de huesos largos antes de la edad de 10 años, tres o más fracturas en esos mismos huesos antes de la edad de 19 años y finalmente una o más fracturas vertebrales a cualquier edad⁽²⁹⁾.

CLASIFICACIÓN de la OSTEOPOROSIS EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

La osteoporosis en la edad pediátrica puede estar determinada por defectos óseos intrínsecos (osteoporosis primarias), o estar asociada a enfermedades sistémicas de base inflamatoria, nutricional, hormonal y al empleo prolongado de fármacos que interfieren con la mineralización ósea entre otras (osteoporosis secundarias) (Tabla 1)⁽³⁰⁻³¹⁾.

Osteoporosis primaria

Se producen por un defecto intrínseco del tejido óseo de origen genético o idiopático. La osteogénesis Imperfecta (OI) es la afección más común,

Tabla 1. Clasificación de la osteoporosis en la edad pediátrica.

1. OSTEOPOROSIS PRIMARIA
<p>A) Osteogénesis imperfecta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo I – Dominante con escleróticas azules • Tipo II – Letal perinatal • Tipo III – Neonatal no letal • Tipo IV – Dominante con escleróticas blancas y presentación tardía <p>B) Osteoporosis juvenil idiopática</p> <p>C) Síndrome de pseudoglioma y osteoporosis: asocia osteoporosis, usualmente con fracturas vertebrales por compresión, cambios inflamatorios en el humor vítreo que simulan un glioma retiniano, anomalías vitreoretinales, cataratas, ceguera, hipotonía muscular y microcefalia. Está determinada por mutaciones en homocigosis con pérdida de función del gen del receptor LRP5.</p> <p>D) Síndrome de Bruck: Herencia autosómica recesiva. Asocia fenotipo de osteogénesis imperfecta y presencia de contracturas múltiples de las articulaciones de codos y rodillas, pterigium y pies equinovaros.</p> <p>E) Hipofosfatasia</p> <p>F) Enfermedad Paget juvenil (Hiperfosfatasa idiopática). Herencia autosómica recesiva</p> <p>G) Síndrome de Cole-Carpenter: Osteoporosis, talla baja, craniosinostosis, hidrocefalia y proptosis.</p>
2. OSTEOPOROSIS SECUNDARIA
<p>A) Trastornos nutricionales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndromes de malabsorción intestinal (fibrosis quística de páncreas, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, déficit de lactasa intestinal). • Dietas carenciales para el tratamiento de la obesidad • Anorexia nerviosa • Bulimia nerviosa <p>B) Defectos en la síntesis de vitamina D.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deprivación Nutricional • Hepatopatías crónicas • Fármacos Anticonvulsivantes • Defectos congénitos de la síntesis y del receptor de la vitamina D • Insuficiencia Renal Crónica <p>C) Secundaria a trastornos endocrinológicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadismo • Disgenesia Gonadal • Déficit de Hormona de Crecimiento • Diabetes Mellitus • Hipertiroidismo • Hiperparatiroidismo • Síndrome de Cushing <p>D) Enfermedades de base inflamatoria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artritis crónica juvenil • Lupus eritematoso • Dermatomiositis • Enfermedad inflamatoria intestinal <p>E) Secundaria al empleo prolongado de fármacos y otros agentes inhibidores de la mineralización ósea.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroides: asma bronquial, síndrome nefrótico, leucosis. • Citostáticos. • Otros agentes: diuréticos, neurolépticos, teofilina, antagonistas del calcio, anticoagulantes, ciclosporina, aluminio, bifosfonatos <p>F) Estilos de vida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Culto a una imagen corporal extremadamente delgada, especialmente en el sexo femenino. • Deportistas de élite (corredoras de maratón, gimnasia rítmica). • Inmovilizaciones prolongadas (parálisis cerebral, lesiones espinales) <p>G) Secundaria a defectos del colágeno</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Ehlers-Danlos • Síndrome de Marfan <p>H) Asociada a alteraciones cromosómicas y genéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, reduplicaciones cromosómicas, síndrome de Down <p>I) Asociada a alteraciones metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homocistinuria, hipofosfatasa hereditaria, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes.

con una incidencia de 1/15.000 a 1/25.000 nacimientos, comprende un grupo heterogéneo de trastornos genéticos caracterizados por un aumento de la fragilidad ósea, baja masa ósea y susceptibilidad a fracturas óseas de gravedad variable. Se han identificado cuatro tipos clínicamente diferentes de OI. La característica clínica más relevante de todos los tipos es la fragilidad ósea, que se manifiesta con fracturas múltiples esporádicas. La tipo I es leve, la de tipo II es letal, el tipo III es grave y los tipos IV y V son moderados. El tipo I es no deformante, con estatura normal o ligeramente baja, esclerótica azul y no presenta dentinogénesis imperfecta (DI). Los pacientes con tipo II presentan fracturas múltiples de costillas y huesos largos al nacer, deformidades acusadas, huesos largos anchos, una baja densidad de los huesos del cráneo en radiografía y la esclerótica es oscura. Los signos principales del tipo III incluyen estatura muy baja, cara triangular, escoliosis grave, esclerótica gris y DI. Los pacientes con el tipo IV presentan estatura moderadamente baja, escoliosis de leve a moderada, esclerótica gris o blanca y DI. Se han observado otros tipos de origen genético diferente (tipos VI y IX), pero estos no son clínicamente diferentes de los tipos II-IV. En el 95% de los casos, la OI está provocada por mutaciones en los genes *COL1A1* y *COL1A2* (17q21.33 y 7q21.3), que codifican para las cadenas alfa 1 y alfa 2 del colágeno tipo 1. Estas mutaciones pueden causar los cinco tipos clínicos de la OI. La transmisión es autosómica dominante. También se han observado formas recesivas de OI, causadas por mutaciones en los genes *LEPRE1*, *CRTAP* y *PPIB* (1p34.1, 3p22 y 15q21-q22). Las formas autosómicas recesivas son siempre graves, con una grave hipotonía. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos esqueléticos y extraesqueléticos. Los estudios radiológicos revelan osteoporosis y presencia de huesos wormianos. La densitometría ósea confirma la baja masa ósea. El diagnóstico diferencial incluye: la osteoporosis juvenil idiopática, el síndrome osteoporosis-pseudoglioma, el síndrome de Cole-Carpenter y de Bruck, la hiper e hipofosfatasa, la forma panostótica de la displasia fibrosa poliostótica y las osteoporosis secundarias. Además, la presencia de múltiples fracturas puede llevarnos a considerar situaciones de maltrato infantil. El diagnóstico prenatal es posible por ecografía y/o puede confirmarse mediante análisis moleculares en amniocitos o células de las vellosidades coriónicas. El manejo de la OI necesita un equipo multidisciplinar de especialistas experimentados en medicina, ortopedia, fisioterapia y rehabilitación. Los bifosfonatos son actualmente el tratamiento de elección para las formas graves, pero no son curativos (ver más adelante). La cirugía permite corregir las deformaciones óseas y espinales y prevenir las fracturas de huesos largos (osteosíntesis centromedular). La fisioterapia temprana mejora la autonomía de estos pacientes mejorando su discapacidad motora, reduciendo las caídas y fomentando la actividad deportiva en

los pacientes. El pronóstico funcional depende de la gravedad de la OI y de la calidad del manejo. El pronóstico vital depende de la gravedad de las complicaciones respiratorias asociadas a las malformaciones espinales ^(32,33).

La osteoporosis juvenil idiopática es el término descriptivo aplicado a la osteoporosis de etiología desconocida en la edad pediátrica. Los afectados suelen ser niños prepuberales previamente sanos que presentan dolor de aparición súbita en las extremidades inferiores y la columna dorso-lumbar. Suelen presentar fracturas patológicas de huesos largos y cuerpos vertebrales, frecuentemente relacionadas con clínica de compresión radicular. La densitometría ósea muestra una disminución significativa de la densidad mineral ósea. Solo cuando el estudio exhaustivo descarta la existencia de osteoporosis secundaria se acepta el diagnóstico de osteoporosis juvenil idiopática. Su etiopatogenia es desconocida, aunque se ha observado la existencia de un desequilibrio en la actividad de remodelado óseo, con disminución de la formación ósea de los osteoblastos y actividad normal o discretamente reducida de los osteoclastos. Su efecto final es el incremento de la reabsorción ósea. La evolución en un alto porcentaje de estos pacientes es hacia la resolución espontánea entre 2 y 4 años. En la fase activa, los pacientes muestran una significativa desaceleración del crecimiento longitudinal, aunque suelen presentar crecimiento recuperador una vez se alcanza la remisión. La principal complicación a medio y largo plazo es el desarrollo de deformidades óseas, fundamentalmente en la columna vertebral. Su prevención debe ser prioritaria por medio de la rehabilitación y el empleo de soportes ortopédicos. Puede plantearse el tratamiento con pamidronato por vía intravenosa, ya que puede acortar el tiempo de la enfermedad y acelerar la recuperación ⁽³⁴⁻³⁶⁾.

Osteoporosis secundaria

Dentro de los múltiples mecanismos a través de los cuales la enfermedad crónica puede condicionar un defecto en la mineralización del tejido óseo, la malnutrición es uno de los más importantes. De una forma esquemática, la malnutrición resulta de una disminución de los aportes y/o de un incremento de las pérdidas, y puede afectar a todos los nutrientes en general o a determinados nutrientes en particular. No solo la malnutrición primaria o secundaria a patología crónica puede determinar un defecto en la mineralización del tejido óseo, sino que determinadas dietas carenciales que siguen algunos pacientes para el tratamiento de la obesidad o que son utilizadas en la "fobia a engordar" consumidas por niños y adolescentes, sobre todo en periodos de crecimiento rápidos y por tanto de altos requerimientos energéticos y plásticos, pueden condicionar la carencia de determinados micronutrientes, en especial de calcio y vitamina D. Igualmente los estados que comportan un incremento en los requerimientos nutricionales, como el embarazo y

lactancia de adolescentes pueden también condicionar un cierto grado de osteopenia.

Los estados de malabsorción crónica de nutrientes y las situaciones de privación nutricional crónica condicionan una osteopenia tal como ha sido puesto en evidencia por nosotros y otros grupos en la fibrosis quística de páncreas, la celiaquía, la enfermedad inflamatoria intestinal y en la anorexia nerviosa.

Otro aspecto lo constituye el estudio del proceso de mineralización del esqueleto en recién nacidos a término y recién nacidos prematuros, de su posterior evolución y de la influencia que la lactancia materna y la lactancia con fórmulas puedan desempeñar sobre la mineralización del esqueleto durante los primeros años de la vida.

La insuficiencia renal crónica es uno de los ejemplos más claros de enfermedad ósea sistémica. La disminución de la masa funcionante renal, los desequilibrios electrolíticos y el descenso de la síntesis del metabolito activo de la vitamina D (calcitriol) son determinantes de hipocalcemia. En respuesta a estas necesidades de calcio se incrementa la síntesis de PTH que permite liberar el calcio depositado en el tejido óseo. Esta situación determina la desmineralización del hueso y si es mantenida en el tiempo el desarrollo de lesiones de osteítis fibrosa quística. Por otra parte, el empleo de glucocorticoides con finalidad inmunosupresora y antiinflamatoria y más recientemente, el empleo de inmunosupresores puede ocasionar grados variables de osteopenia en los pacientes sometidos a trasplante renal.

La metabolopatía ósea es una frecuente complicación de la hepatopatía colestásica crónica del lactante y del niño, que cursa con defectos de la mineralización ósea, con o sin raquitismo. Está relacionada con un déficit de vitamina D, ya sea secundario a la malabsorción de vitaminas liposolubles o al fracaso del hígado para hidroxilar el compuesto precursor del calcitriol.

Igualmente en ciertas enfermedades crónicas como las nefropatías, asma, leucosis y artritis reumatoidea juvenil en las que el uso terapéutico de glucocorticoides está indicado, también se han comunicado trastornos de la mineralización ósea del esqueleto. Asimismo, las enfermedades que cursan con exceso de glucocorticoides endógenos y los pacientes sometidos a tratamiento prolongado muestran una acelerada pérdida de masa ósea. Otros agentes farmacológicos pueden interferir negativamente con el normal depósito de sales minerales en el esqueleto. Entre ellos; los citostáticos, ciclosporina, anticoagulantes, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, diuréticos, neurolépticos, teofilina y antagonistas del calcio.

Diversas endocrinopatías, tal como hemos podido observar en la diabetes mellitus, el hipertiroidismo,

los hipogonadismos y en el déficit de hormona de crecimiento determinan grados diversos de osteopenia. Finalmente, los defectos de la mineralización ósea relacionados con errores congénitos del metabolismo, defectos cromosómicos y genéticos representan un pequeño porcentaje, aunque no menos importante^(37,38).

DIAGNÓSTICO DE LA OSTEOPOROSIS

La mayoría de los pacientes pediátricos con densidad mineral ósea disminuida son asintomáticos y su diagnóstico se basa en un alto índice de sospecha por tener una enfermedad de base o estar sujetos a tratamientos médicos que incrementen el riesgo de osteopenia. En los pacientes con osteoporosis, además de los signos y síntomas específicos de la afectación ósea deben buscarse estigmas de enfermedad crónica (**Tabla 2**).

Dolores óseos
Deformidades esqueléticas (cifoescoliosis)
Retardo de crecimiento
Laxitud de piel y ligamentos
Diátesis hemorrágica cutánea a mínimos traumatismos
Fracturas óseas ante traumatismo mínimo (especialmente de extremidades inferiores)
Fracturas y compresiones vertebrales
Trastornos dentinogénesis y escleras azuladas en la osteogénesis imperfecta
Trastornos auditivos, sordera

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la osteoporosis en la edad pediátrica.

Evaluación Diagnóstica

1. Evaluación radiológica del esqueleto: La radiología convencional detecta cambios de la masa ósea tan solo después de modificaciones notables (pérdida de un 30-40% de la masa ósea). No tienen carácter cuantitativo y no son precisos para una exacta valoración de la masa ósea. De todos modos, sigue siendo una herramienta útil en el conocimiento de la naturaleza, gravedad y extensión de la enfermedad ósea. Algunos ejemplos de las anomalías que pueden encontrarse en un estudio radiológico incluyen las alteraciones de su densidad, estructura, tamaño y forma de los huesos y cuerpos vertebrales, junto a la detección del ensanchamiento de las placas epifisarias de crecimiento y presencia de fracturas óseas.

2. Metabolismo fosfocálcico: En la mayoría de pacientes con osteoporosis no suelen hallarse alteraciones bioquímicas de los parámetros habituales del metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y vitamina D), aunque es importante descartar la existencia de estados deficitarios de vitamina D antes de indicar el tratamiento con bifosfonatos.

3. Marcadores bioquímicos de metabolismo óseo: Existe un gran número de marcadores bioquímicos de aposición y reabsorción ósea que son de escaso interés diagnóstico, pero son de gran utilidad para valorar la respuesta al tratamiento de la osteoporosis. Los marcadores de formación ósea incluyen a la fosfatasa alcalina (especialmente la fracción ósea), la osteocalcina y el propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I. Entre los marcadores de resorción ósea, el cociente urinario calcio/creatinina, la hidroxiprolina urinaria, los telopéptidos del colágeno (piridinolina y deoxipiridinolina) y la fosfatasa ácida resistente al tartrato.

4. Determinaciones bioquímicas y hormonales adicionales: El estudio de un paciente con osteopenia y/o fracturas óseas frecuentes debe incluir además la práctica de un hemograma completo, VSG, urea, creatinina y el estudio de marcadores de celiaquía. Otras determinaciones hormonales a considerar con relación a la historia clínica, el examen físico, la edad y el estadio puberal son la LH, FSH, estradiol o testosterona, TSH, T4 libre e IGF-I.

5. Densitometría radiológica de doble energía (DEXA): La densidad mineral ósea puede ser evaluada a nivel de columna lumbar, de la cadera o de la totalidad del esqueleto. Los resultados son expresados como gramos de hidroxapatita/cm². Esta metodología expone al sujeto a una mínima exposi-

ción a rayos X. Como hemos indicado previamente nuestro grupo ha publicado los valores de referencia de densidad mineral ósea de lactantes, niños y adolescentes sanos de nuestro medio. La posición oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, para el uso de esta técnica en menores de 20 años queda expuesta en la **Tabla 3**.

6. Biopsia ósea: El examen directo del tejido óseo mediante biopsia ósea se efectúa excepcionalmente en los pacientes con osteoporosis, aunque puede ser de gran utilidad diagnóstica en pacientes con lesiones esqueléticas poco frecuentes o con fracturas osteoporóticas sin evidencia de una causa secundaria. Se obtienen generalmente de cresta ilíaca bajo anestesia general.

7. Estudio genético: El análisis mutacional de los genes *COL1A1* y *COL1A2* que codifican para el colágeno tipo 1 permiten poner de manifiesto la existencia de mutaciones en cerca del 90% de los pacientes con osteogénesis imperfecta. De forma alternativa, el cultivo de fibroblastos procedentes de biopsia de piel puede poner de manifiesto anomalías cualitativas o cuantitativas del colágeno tipo I. Todavía está por definir la importancia de las mutaciones del gen *LRP5* en la osteoporosis idiopática.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

El principal objetivo del tratamiento de los niños y adolescentes con DMO disminuida es la prevención de las fracturas óseas por fragilidad. Como medidas generales, se recomienda una alimentación equilibrada con aporte óptimo de calcio y vitamina D y la promoción de la mayor actividad física posible⁽³⁹⁾. La administración de suplementos farmacológicos debe

1.	No debe utilizarse la clasificación de la OMS para definir osteoporosis y osteopenia
2.	Se debe usar el valor z-score, corregido para edad, sexo
3.	No realizar el diagnóstico de osteoporosis solo por criterios de densitometría
4.	El valor z debe obtenerse de bases de datos controladas para edad y sexo, que se citarán en los estudios
5.	Los mejores lugares para la medición son la columna lumbar y el contenido mineral óseo total
6.	El valor de DMO predictivo de de fractura no está definido
7.	No existe acuerdo sobre los modelos de ajuste de la DMO por factores como tamaño óseo, estadio puberal, madurez esquelética o composición corporal
8.	Los sucesivos estudios en un paciente deben practicarse en el mismo dispositivo

Tabla 3. Resumen de las Recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica para el empleo de DEXA en menores de 20 años. J Clin Endoc Metab 2004;89:3651.

restringirse a los pacientes con aporte deficitario de estos elementos. En pacientes con movilidad reducida y con grandes discapacidades deben promoverse medidas de fisioterapia y de terapia ocupacional dirigida. En este sentido, se ha comunicado el efecto beneficioso del empleo de plataformas vibratorias sobre la adquisición de densidad ósea en niños con importantes discapacidades motoras ⁽⁴⁰⁾.

En el transcurso de los últimos años se han propuesto diferentes opciones farmacológicas para el tratamiento de la osteoporosis en la edad pediátrica (bifosfonatos, hormona de crecimiento y calcitonina). Entre ellas, los bifosfonatos, y en particular el pamidronato endovenoso, se han consolidado como tratamiento de elección de la osteoporosis pediátrica por la dilatada experiencia acumulada en el tratamiento de la osteogénesis imperfecta y en la que ha demostrado su alto grado de eficacia y seguridad en diferentes estudios y ensayos clínicos ⁽⁴¹⁻⁴³⁾. De todos modos, una reciente revisión de la *Cochrane Collaboration* en la que evalúa la eficacia del tratamiento con bifosfonatos en niños y adolescentes con osteoporosis secundaria concluye que en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de los bifosfonatos en la práctica clínica, aunque justifica su empleo con uso compasivo en aquellos pacientes con formas severas de osteoporosis y en los que exista la evidencia clínica de que su fragilidad ósea afecte de forma significativa a su calidad de vida, en base a sus efectos positivos observados de forma preliminar y en el corto plazo sobre la densidad mineral ósea y la disminución del dolor óseo en los pacientes tratados ^(44,45).

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato inorgánico (inhibidor natural de la formación y agregación de los cristales de fosfato cálcico). Su estructura química les confiere una resistencia a la hidrólisis enzimática y les permite fijarse con gran avidez a la superficie de los cristales de hidroxiapatita con una rápida y eficiente unión del fármaco a la superficie mineral ósea. Su acción primordial consiste en inhibir la resorción ósea mediante la supresión de la actividad de los osteoclastos. El pamidronato es el fármaco más ampliamente utilizado en pediatría. Se administra por vía endovenosa en 3-4 horas y en dilución 1:10 en SSI o solución de dextrosa. Aunque se recomienda su administración en ciclos de 3 días cada 2-4 meses, otros autores abogan por la administración de una dosis única cada 3-4 semanas. Los efectos secundarios más habituales de la infusión son la reacción febril, náuseas, dispepsia, esofagitis, abdominalgia, diarrea, sangrado gastrointestinal, conjuntivitis, e iritis. La osteonecrosis de mandíbula es frecuente en poblaciones adultas, pero no se han descrito casos pediátricos. En nuestra experiencia, la sintomatología más habitual es la reacción febril el primer día de la administración y la abdominalgia. Es aconsejable monitorizar la calcemia al finalizar la infusión. Está parcialmente contraindicado su empleo en

el reflujo gastroesofágico, y no debería utilizarse en pacientes con acalasia o estenosis esofágica. Otros efectos secundarios documentados han sido dolores músculo-esqueléticos, retraso de la consolidación del callo de fractura en las osteotomías, la osteopetrosis y defectos en el desarrollo y mineralización dental.

Diferentes estudios clínicos no controlados han puesto de relieve la eficacia y tolerancia del alendronato por vía oral o endovenosa en el tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades inflamatorias crónicas juveniles y con el uso prolongado de corticoides en poblaciones pediátricas. Su eficacia y seguridad a largo plazo en la infancia y adolescencia es desconocida por lo que no debe recomendarse su empleo en pediatría hasta que no se dispongan de datos más concluyentes ^(46,47). Recientemente, en poblaciones adultas se han introducido los bifosfonatos de tercera generación: ibandronato de administración oral única mensual y zoledronato de administración en dosis única anual endovenosa y la hormona paratiroidea como fármaco formador de hueso con una eficacia muy elevada en cuanto a incrementos de masa ósea y reducción de fracturas, sin que dispongamos de información relativa de su empleo en poblaciones pediátricas en la actualidad. Otros fármacos como el denosumab que actúa inbiendo la vía RANK y el odanacatib, un anticuerpo monoclonal que inhibe la catepsina K, están siendo evaluados en la actualidad en poblaciones adultas. En las osteoporosis secundarias es razonable el control y tratamiento efectivo de la enfermedad de base para minimizar sus efectos sobre el tejido óseo. En las osteoporosis secundarias al uso de corticoides, debe intentar reducirse a la mínima dosis terapéutica, considerar su administración a días alternos o utilizar aquellos con mínimos efectos secundarios como el deflazacort ⁽⁴⁸⁾.

Referencias Bibliográficas

1. Bonewald LF. The role of the osteocyte in bone and nonbone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46:1-18.
2. Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int*. 2014;94:25-34.
3. Neyro JL, Cano A, Palacios S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;2:105-112.
4. Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, Del Rio L, Audi L. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 1995;Suppl 411:18-23.
5. Davies JH, Evans BA, Gregory JW. Bone mass acquisition in healthy children. *Arch Dis Child*. 2005;90:373-378.
6. Carey DE, Golden NH. Bone Health in Adolescence. *Adolesc Med State Art Rev*. 2015;26:291-325.

7. Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D. En Tratado de endocrinología de la infancia y de la adolescencia. 2ª Edición. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F editores. Capítulo 54. "Masa ósea, osteopenia y osteoporosis", pág 1353-1382. Ediciones Doyma S.L. Barcelona. 2000.
8. Gordon CM, Zemel BS, Wren TA, Leonard MB, Bachrach LK, Rauch F, Gilsanz V, Rosen CJ, Winer KK. The Determinants of Peak Bone Mass. *J Pediatr*. 2017;180:261-269.
9. Yeste D, Carrascosa A. En Tratado de Pediatría. 10ª Edición. M. Cruz. Cap 24.4. "Masa ósea en la infancia y adolescencia", pág 2168-2175. Ergon. Majadahonda. Madrid. 2011.
10. Karasik D, Rivadeneira F, Johnson ML. The genetics of bone mass and susceptibility to bone diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:323-34.
11. Bailey DA, Faulkner RA, McKay HA. Growth, physical activity, and bone mineral acquisition. *Exerc Sport Sci Rev*. 1996;24:233-66.
12. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, Lewis R, O'Karma M, Wallace TC, Zemel BS. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016;27:1281-1386.
13. D. Yeste, A. Carrascosa. Valoración e interpretación de la masa ósea en la infancia y adolescencia. *Pediatr Integral* 2015;19: 436.e1 – 436.e9.
14. Matar M, Al-Shaar L, Maalouf J, Nabulsi M, Arabi A, Choucair M, Tamim H, El-Hajj Fuleihan G. The Relationship Between Calciotropic Hormones, IGF-1, and Bone Mass Across Pubertal Stages. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:4860-4870.
15. Yeste D, Carrascosa A. Osteopenia/osteoporosis de origen nutricional. *Rev Esp Ped* 2003;59:99-105.
16. Uenishi K. Bone and Nutrition. Calcium intake and bone health. *Clin Calcium*. 2015;25:959-966.
17. Carrascosa A, Ballabriga A. Masa ósea y nutrición. En: Nutrición en la Infancia y Adolescencia; Ballabriga A, Carrascosa A (editores). Ergón, Madrid 2006, páginas 919-949.
18. Rizzoli R. Nutritional aspects of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28:795-808.
19. van Kuijk C. Pediatric bone densitometry. *Radiol Clin North Am*. 2010;48:623-627.
20. Bachrach LK, Gordon CM. Bone Densitometry in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2016;138.pii: e20162398.
21. Yeste D, Del Rio L, Gussinyé M, Carrascosa A. Densidad mineral ósea en lactantes y niños (0-4 años) a nivel de columna lumbar. Patrones de normalidad. *An Esp Ped* 1998;43:248-252.
22. Del Rio L, Carrascosa A, Pons F, Gussinyé M, Yeste D, Domenec FM. Bone mineral density of the lumbar spine in caucasian mediterranean spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatr Res* 1994;35:362-366.
23. Yeste D, Del Rio L, Carrascosa A. En Tratado de endocrinología de la infancia y de la adolescencia. 2ª Edición. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F editores. Capítulo 58. "Valores de contenido mineral óseo, densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur", pág 1501-1513. Ediciones Doyma S.L. Barcelona. 2000.
24. Sopher AB, Fennoy I, Oberfield SE. An update on childhood bone health: mineral accrual, assessment and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:35-40.
25. Zemel BS. Quantitative computed tomography and computed tomography in children. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9:284-290.
26. Wang KC, Wang KC, Amirabadi A, Cheung E, Uleryk E, Moineddin R, Doria AS. Evidence-based outcomes on diagnostic accuracy of quantitative ultrasound for assessment of pediatric osteoporosis - a systematic review. *Pediatr Radiol*. 2014;44:1573-1587.
27. Sopher AB, Fennoy I, Oberfield SE. An update on childhood bone health: mineral accrual, assessment and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:35-40.
28. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, Downs RW Jr; International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3651-3655.
29. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, Makitie O, Munns CF, Shaw N. International Society of Clinical Densitometry. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2014;17:275-280.
30. Shaw NJ. Osteoporosis in paediatrics. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2007;92:169-175.
31. Saraff V, Höglér W. ENDOCRINOLOGY AND ADOLESCENCE: Osteoporosis in children: diagnosis and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:R185-97.

32. Forin V. Osteogénesis imperfecta. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=666. Consultado febrero 2017.
33. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27:3427-3437.
34. Rauch F, Travers R, Norman ME, Taylor A, Parfitt AM, Glorieux FH. Deficient bone formation in idiopathic juvenile osteoporosis: a histomorphometric study of cancellous iliac bone. *J Bone Miner Res*. 2000;15:957-963.
35. Folgueral M, Merino MM, Alonso C, Sales C, Gonzalez E. Osteoporosis idiopática juvenil: hallazgos radiológicos y revisión de la bibliografía. *Radiologia*. 2005;47:287-290.
36. Guagnelli MA, Yeste D, Clemente M, Carrascosa A. Osteoporosis juvenil idiopática. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:200-202.
37. Joseph S, McCarrison S, Wong SC. Skeletal Fragility in Children with Chronic Disease. *Horm Res Paediatr*. 2016;86:71-82.
38. Williams KM. Update on Bone Health in Pediatric Chronic Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45:433-441.
39. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int*. 2016;27:2147-2179.
40. Ward K, Alsop C, Caulton J, Rubin C, Adams J, Mughal Z. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions. *J Bone Miner Res*. 2004;19:360-369.
41. 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;339:947-952.
42. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R, Glorieux FH. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1846-1850.
43. Land C, Rauch F, Munns CF, Sahebjam S, Glorieux FH. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone*. 2006;39:901-906.
44. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005324.Review.
45. 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;148:456-460.
46. Inoue Y, Shimojo N, Suzuki S, Arima T, Tomiita M, Minagawa M, Kohno Y. Efficacy of intravenous alendronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 2008;27:909-912.
47. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, Galbiati E, Corona F, Luisetto G, Giuntini D, Picco P, Brandi ML, Falcini F. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1960-1966.
48. Chan CK, Mason A, Cooper C, Dennison E. Novel advances in the treatment of osteoporosis. *Br Med Bull*. 2016;119:129-42.