

Bifosfonatos

Bisphosphonates

Lourdes Rey Cordo

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Resumen

En los últimos años ha crecido el interés por preservar la salud ósea de los niños. El mayor conocimiento de los mecanismos de adquisición de la masa ósea a lo largo de la infancia y su implicación en la calidad de vida adulta, y la experiencia acumulada con el uso de bifosfonatos en osteoporosis del adulto han propiciado el uso de estos fármacos en situaciones de fragilidad ósea grave en los niños.

Los primeros pacientes con osteogenia imperfecta tratados en la década de los noventa del pasado siglo han completado su período de crecimiento, y el efecto del tratamiento sobre los datos de número de fracturas y densidad mineral ósea (DMO) han animado a utilizar el tratamiento en otras patologías pediátricas con fragilidad ósea.

Aunque se han desarrollado algunas guías de tratamiento con bifosfonatos en patologías pediátricas con fragilidad ósea, no tenemos disponibles datos suficientes de seguridad a largo plazo, por lo que el uso de estos fármacos en España se rige por las directrices reservadas al uso fuera de ficha técnica.

En esta revisión se expone la experiencia con el uso de bifosfonatos en las diferentes patologías y las guías clínicas de uso, cuyos resultados prometedores podrían convertirlas en una herramienta utilizable, aunque se necesitan más estudios que permitan establecer de manera clara indicaciones, dosis, seguimiento de los pacientes y datos de seguridad a largo plazo.

Correspondencia:

Lourdes Rey Cordo

Servicio de Pediatría. Endocrinología Pediátrica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Avda Clara Campoamor, 341. 36312 Vigo Pontevedra

Tel.: +34 986 217 116

E-mail: carmen.lourdes.rey.cordo@sergas.es

Introducción

Los bifosfonatos son análogos sintéticos de los pirofosfatos.

Su uso en aplicaciones industriales como quelantes del calcio se conoce desde principios del siglo xx. Originalmente se usaban para ablandar el agua y evitar la acumulación de residuos de jabón. Así, la multinacional Procter & Gamble consideró el uso del etidronato como un aditivo para la pasta de dientes y en el detergente para precipitar el calcio y aumentar la formación de espuma⁽¹⁾.

La primera publicación científica acerca de la posible utilidad farmacológica de los bifosfonatos data de 1969, al descubrirse que, *in vitro*, retardan la velocidad de disolución de los cristales de apatita e inhiben la resorción ósea inducida por el extracto de paratiroides de rata en cultivo de tejidos⁽²⁾.

Casi al mismo tiempo se publican los primeros casos de niños afectados de miositis osificante progresiva tratados con etidronato con respuesta adecuada⁽³⁾. Un poco más tarde se publican resultados de los efectos en la enfermedad de Paget del adulto.

La célula diana de su acción es el osteoclasto. Se han descrito cuatro mecanismos de acción: inhibición del reclutamiento/diferenciación celular, disminución de la adhesión del osteoclasto a la matriz ósea, aceleración de la apoptosis celular e interferencia en la actividad resorptiva del osteoclasto⁽⁴⁾.

Tras su administración, el fármaco se deposita selectivamente en el hueso, en lugares con alta tasa de remodelado. Cuando se inicia la fase de resorción, se libera y capta por el osteoclasto, alterando su capacidad de adherirse a la superficie del hueso y de producir las enzimas lisosómicas necesarias para continuar la resorción ósea. De esta manera, al frenar este proceso, aumenta la DMO, manteniendo e incluso mejorando las propiedades estructurales

y materiales del hueso, y se convierte en candidato adecuado para su uso en la osteoporosis.

En diciembre de 1979, la División de Medicamentos Metabólicos y Endocrinos de la Food and Drug Administration publicó sus pautas para la evaluación clínica de medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis del adulto. Tras la experiencia recogida en adultos, se plantea el uso en pacientes pediátricos.

La revisión de Brumsen et al⁽⁵⁾ en 12 niños de entre 10,7 y 17,2 años con osteoporosis sintomática y fracturas múltiples tratados con pamidronato u olpadronato durante períodos de entre 2 y 8 años de forma continua llamó la atención acerca cuestiones de seguridad y eficacia: el crecimiento lineal continuó normalmente con el tratamiento, con recuperación y corrección de deformidades en pacientes prepúberes. No hubo supresión excesiva de la remodelación ósea, evaluada bioquímicamente. Las biopsias óseas obtenidas en diversas etapas durante el tratamiento mostraron un hueso de estructura normal sin defectos de mineralización. Se asoció con aumentos progresivos de la DMO. El tratamiento fue bien tolerado, y la mejoría clínica, por tanto, fue notable. Sus estudios, respaldados por otros datos de la bibliografía, sugirieron firmemente que la terapia con bifosfonatos puede ser beneficiosa para pacientes jóvenes con osteoporosis para quienes no hay otras opciones disponibles.

Entre las patologías pediátricas con osteoporosis, la osteogenia imperfecta⁽⁶⁾ se convierte en una candidata perfecta para su uso. Desde finales de los años noventa del siglo xx se generaliza el uso de pamidronato y zoledronato, mejorando de manera muy llamativa la calidad de vida de los pacientes afectados.

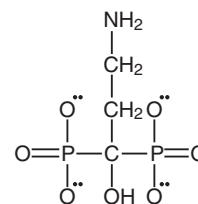
Tras acumular experiencia en estos pacientes, se va ampliando su uso a otras patologías pediátricas con osteoporosis, como la parálisis cerebral infantil, pacientes con tratamiento crónicos con esteroides o patología neuromuscular.

En España, el uso de bifosfonatos en pacientes pediátricos se encuentra fuera de las indicaciones que constan en la ficha técnica de estos fármacos, y su uso se considera *off label* y debe regirse por las directrices reservadas a este tipo de fármacos.

Los más utilizados en la práctica clínica pediátrica son el pamidronato y el zoledronato por vía endovenosa (Fig. 1).

La adición de cadenas de nitrógeno (pamidronato) o nitrógeno formando parte de un grupo heterocíclico (ácido zoledrónico/zoledronato) aumenta su efecto farmacológico.

PAMIDRONATO (3-amino-1-hidroxipropiliden)-bifosfonato



ZOLEDRONATO [1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)-etiliden]-bifosfonato

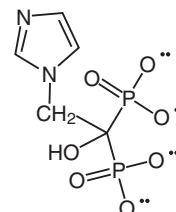


Figura 1. Tomado de Revisión clínica de la utilización de bifosfonatos. M. Adrover Rigo et al. Farm. Hosp. 2000;24(2): 74-82.

Su unión a la hidroxiapatita es muy potente, y sus estructuras químicas explican por qué tienen diferentes potencias y regímenes de dosificación. Alrededor del 50% de los bifosfonatos administrados se excreta rápidamente por los riñones, mientras que el otro 50% se deposita en el esqueleto⁽⁷⁾.

En un estudio aleatorizado⁽⁸⁾, ambos fármacos mostraron similares perfiles de seguridad y eficacia, medida como *ratio* de fracturas y mejoría de DMO en desviaciones estándar tras un año de tratamiento en niños con osteogenia imperfecta.

Entre los bifosfonatos por vía oral, los más estudiados en pediatría han sido el alendronato y el risedronato⁽⁹⁾. La biodisponibilidad es mucho más baja respecto a los preparados endovenosos, por lo que podrían reservarse para pacientes con osteoporosis más leve. La vía oral, además, en los niños, presenta algunos inconvenientes: la esofagitis es el efecto secundario descrito con mayor frecuencia. El niño debe mantenerse en posición erguida al menos 30 minutos tras la administración del fármaco, lo cual, en determinadas categorías de pacientes (por ejemplo, parálisis cerebral infantil), podría ser de difícil cumplimiento.

Recomendaciones de tratamiento con bifosfonatos en la osteoporosis en edad pediátrica

En 2007 se publicó el documento de consenso en el que se recogen las conclusiones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica respecto a la

definición de osteoporosis en niños, y se estableció la relación entre los estudios densitométricos óseos, y el riesgo de fractura en niños y adolescentes aparentemente sanos.

Basándose en la bibliografía, se establece que el diagnóstico de osteoporosis en niños requiere una doble absorciometría de rayos X de energía (DXA) con DMO con puntuación z inferior a -2 desviaciones estándar respecto a misma edad, etnia, sexo y talla, así como la presencia de fracturas clínicamente significativas: dos o más fracturas de bajo impacto de energía de huesos largos antes de la edad de 10 años o tres o más fracturas en esos mismos huesos antes de la edad de 19 años.

Además, el diagnóstico de osteoporosis pediátrica puede realizarse en presencia de fracturas vertebrales por compresión únicamente, independientemente de una medición por DXA, porque, fuera de casos de graves traumatismos, todas las fracturas por compresión vertebral en niños se consideran patológicas⁽¹⁰⁾.

La terapia con bifosfonatos en niños con fragilidad esquelética demostrada es un pilar fundamental de su tratamiento. Desde hace tres décadas se usan en variadas condiciones clínicas, aunque la escasez de estudios aleatorizados y el escaso número de pacientes no han permitido establecer indicaciones, dosis ni hasta qué edad se pueden usar y, por lo tanto, en la edad pediátrica, son usados *off label*.

En los últimos años se han publicado guías de consenso para el uso de bifosfonatos en niños y adolescentes^(11,12).

La masa ósea se va adquiriendo a lo largo de la infancia, alcanzando su máximo alrededor de los 20-25 años. Parece claro que el hueso en crecimiento es un buen candidato al tratamiento, y se ha demostrado que, al disminuir la resorción ósea, se produce aumento de hueso trabecular y cortical, cuyo crecimiento y modelado continuo da como resultado un importante aumento de la masa ósea.

El uso de bifosfonatos se traduce en el aspecto radiológico del hueso con las denominadas líneas cebra (Fig. 2): su causa parece ser la interrupción de la actividad osteoclástica, que se traduce radiológicamente en una línea paralela al cartílago de crecimiento.

Sin embargo, hay una cuestión importante que hay que tener en cuenta: se ha demostrado que los bifosfonatos son retenidos en el esqueleto, con evidencia de excreción renal incluso ocho años después del cese del tratamiento⁽¹³⁾. Se desconoce si persiste actividad del bifosfonato liberado, pero podría explicar la estabilización de la DMO y las ta-



Figura 2. Líneas cebra. Efecto del pamidronato en un paciente con osteogénesis imperfecta tratado con zoledronato.

sas de fracturas después de la interrupción del tratamiento⁽¹⁴⁾. Así, los adolescentes con osteogénesis imperfecta que alcanzaron una talla adulta mantienen la masa ósea en columna vertebral durante dos años después de suspender el tratamiento con pamidronato. Sin embargo, en los pacientes más jóvenes, la puntuación z de la masa ósea disminuyó al suspender los bifosfonatos, de manera que el tejido óseo metafisario añadido por el crecimiento longitudinal tras la interrupción del tratamiento tiene una densidad inferior a la del tejido creado durante el tratamiento. Este hecho puede producir zonas de fragilidad ósea localizada tras su interrupción y, eventualmente, ser causa de fracturas. Este hecho debe de tenerse en cuenta para valorar el momento óptimo de inicio y finalización del tratamiento.

Además, los hallazgos sugieren la necesidad de tener precaución en la selección de niñas y mujeres jóvenes para el tratamiento con bifosfonatos, ya que sólo hay escasa información sobre la seguridad de los fármacos durante el embarazo.

Con estas premisas, se han establecido unas guías de tratamiento^(11,12) para pacientes pediátricos con osteoporosis.

Pacientes con fragilidad ósea demostrada clínicamente

1. Fase inicial: el primer paso es asegurar los factores que pueden estar implicados en una mala salud ósea:

- Ingesta de calcio y optimización del estado nutricional del paciente.
- Control de niveles de vitamina D y tratar el déficit si existe.
- Ejercicio físico. Fisioterapia si procede (osteoporosis secundaria).

2. Valorar el grado de fragilidad ósea: tasa de fracturas, medida de DMO (DXA, absorción de rayos X de energía dual); valorar la presencia de dolor óseo; y tratamientos recibidos.

El tratamiento se divide en dos grandes grupos.

Osteoporosis primaria

Osteoporosis primaria (osteogenia imperfecta OI):

Las guías recomiendan el tratamiento en los pacientes que cumplen criterios de fragilidad ósea: osteogenia de tipo III, niños con dos o más fracturas de huesos largos por año o niños con fracturas vertebrales por compresión. Generalmente, a partir de los 2 años de edad ([Tabla 1](#)).

Se indicaría una revisión anual, con DMO y valoración clínica.

Se valora la presencia de dolor óseo, historia de fracturas, crecimiento, momento puberal y la puntuación z ajustada a la altura en la DMO. En función de los resultados, se podría ajustar el tratamiento: en general, si la DMO se encuentra por encima de 0 desviaciones estándar, se podría reducir la dosis a

la mitad (dosis de mantenimiento). No se recomienda retirar el tratamiento hasta finalizar el crecimiento, aunque es un punto controvertido en la bibliografía, dada la posibilidad de caída de la DMO tras la suspensión.

Tras alcanzar una talla adulta se retira el tratamiento, aunque podría reevaluarse cuando la DMO comienza a disminuir.

Osteoporosis juvenil idiopática

Se puede considerar el uso de bifosfonatos en formas graves. Esta entidad, rara y de etiología desconocida, afecta a jóvenes y puede resultar incapacitante por el dolor asociado, la presencia de fracturas de huesos largos y el colapso de cuerpos vertebrales, que pueden causar incapacidad y deformidad importantes.

Un estudio de casos y controles⁽¹⁵⁾ realizado en 11 pacientes (cinco de ellos tratados con pamidronato) mostró que en esta entidad es poco probable la recuperación espontánea de la DMO. El tratamiento con pamidronato parece asociarse a una recuperación más precoz y a una reducción de la tasa de fracturas y de discapacidad permanente. No se describieron efectos secundarios graves.

La pauta sería similar a la descrita en la osteogenia imperfecta ([Tabla 1](#)).

Osteoporosis secundaria

Se ha asociado a múltiples entidades en la infancia ([Tabla 2](#)).

Tabla 1. Pauta de tratamiento con bifosfonatos.

Niños < 2-3 años	Dosis	Intervalos
Pamidronato	Nacimiento-2 años: 0,025 mg/kg/día 1 0,5 mg/kg días 2 y 3	Osteogenia imperfecta grave: Cada 2 meses
Zoledronato	Nacimiento-2 años: 0,025-0,05 mg/kg/día 1 dosis	Cada 3 meses
Niños > 2-3 años	Dosis	Intervalos
Pamidronato	Dosis total: 9 mg/kg/año Máximo: 60 mg/dosis 1 mg/kg/día durante tres días	Cada 4 meses
Zoledronato	Dosis total: 0,1 mg/kg/año Máximo: 5 mg/año 0,05 mg/kg en un día	Cada 6 meses
Dosis de mantenimiento	Dosis	Intervalos
Pamidronato	Dosis total: 3 mg/kg/año 0,5 mg/kg/dosis durante tres días	Cada 6 meses
Zoledronato	Dosis única de 0,025 mg/kg/año	Cada 12 meses

Generalmente en la primera dosis se utiliza la mitad de la dosis.

Tabla 2. Causas de osteoporosis secundaria⁽¹²⁾.

Enfermedad ósea secundaria a otros procesos	• Enfermedad inflamatoria crónica: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto artritis juvenil idiopática, lupus, enfermedad mixta tejido conectivo • Enfermedad celíaca • Enfermedad renal: glomerulonefritis, síndrome nefrótico • Fibrosis quística
Inmovilización crónica	• Parálisis cerebral infantil • Enfermedades neuromusculares: enfermedad de Duchenne • Epidermólisis bullosa
Alteraciones endocrinas	• Síndrome de Turner • Anorexia nerviosa, en particular, en situación de amenorrea • Diabetes de tipo 1 • Hipopituitarismo/hipogonadismo • Hiperkortisolismo • Hipertiroidismo de larga evolución • Hiperparatiroidismo
Cáncer y sus terapias con efectos en la salud ósea	• Leucemia, quimioterapia • Trasplante de médula ósea
Enfermedades hematológicas	• Talasemia • Anemia de células falciformes
Enfermedades genéticas	• Enfermedad Ehlers-Danlos • Enfermedad de Marfan • Galactosemia
Medicaciones	• Glucocorticoides • Fármacos antiepilépticos • Anticoagulantes • Metotrexato • Inhibidores de la bomba protones • Antirretrovirales
Estilo de vida	• Limitación a la exposición solar • Déficit nutricional: calcio y vitamina D

En los últimos años ha crecido el interés por preservar la salud ósea de los niños, dadas las implicaciones que podría tener en la vida adulta, y su presencia se ha asociado a secuelas graves y disminución de la calidad de vida en el adulto, e, incluso, a disminución de la esperanza de vida en algunas entidades.

Las guías recomiendan considerar el uso de bifosfonatos en pacientes con fragilidad ósea demostrada.

Antes del inicio de esta terapia, y teniendo en cuenta la población de riesgo (Tabla 2), se deben optimizar otros factores relacionados con la salud ósea: ingesta de calcio, exposición solar, normalización de los niveles de vitamina D, fisioterapia para prevenir la patología ósea por inmovilización, disminución o suspensión de fármacos osteotóxicos (en particular, fármacos antiepilépticos y glucocorticoides), en la medida de lo posible, y tratamiento de la deficiencia de hormonas sexuales si procede en caso de hipogonadismo o pubertad retrasada.

Tras la evaluación inicial de la fragilidad ósea, son varias las entidades en las que se ha utilizado el

tratamiento con bifosfonatos, aunque no contamos en la mayoría de las entidades con estudios bien diseñados en los que basar la indicación de tratamiento. Como en el caso de la osteoporosis primaria, el uso de bifosfonatos debe seguir las directrices *off label*.

Las pautas de tratamiento son similares a las de la osteoporosis primaria (Tabla 1).

El paradigma de la osteoporosis secundaria⁽¹⁶⁾ y en la que hay más experiencia es la parálisis cerebral infantil. El tratamiento con pamidronato parece reducir la tasa de fracturas y tener un efecto protector mantenido durante varios años tras su suspensión.

En general, el tratamiento profiláctico (es decir, el tratamiento de una puntuación *z* de densidad ósea baja en ausencia de fractura) no se recomienda. Sin embargo, podría ser una excepción el caso de los pacientes con parálisis cerebral infantil. La baja DMO es un problema grave en esta patología. En alguna serie de pacientes⁽¹⁷⁾ se recogen puntuaciones *z* medias que van desde -3,4 en el fémur distal hasta -0,8 en la columna lumbar, una prevalencia

de puntuaciones z de la DMO por debajo de -2 desviaciones estándar del 77% (IC del 95%: 65,0-87,1%), y una incidencia anual de fracturas del 4%. Por otro lado, estudios epidemiológicos realizados en algunos países europeos⁽¹⁸⁾ muestran que el sexo masculino, la epilepsia y la medicación anti-convulsiva se asociaron con tasas de fractura más altas, en particular en las extremidades inferiores, en los niños no ambulatorios con parálisis cerebral.

Otros estudios⁽¹⁹⁾ recogen evidencia 'probable' de que los bifosfonatos, la evidencia 'posible' de que la vitamina D/calcio y la evidencia 'insuficiente' de que la fisioterapia con ejercicios de fuerza y resistencia son intervenciones eficaces para mejorar la DMO baja en niños con parálisis cerebral. Por tanto, se podría recomendar el uso un año, con reevaluación de la DMO, y mantener más allá de dos años sólo si hay fracturas o dolor de huesos. Sin embargo, ésta es un área que necesita mayor investigación.

Las evidencias en la osteoporosis no relacionada con la parálisis cerebral son limitadas, ya que existen pocos estudios aleatorizados y con pocos pacientes.

Se han publicado estudios en artritis juvenil idiopática, trasplante renal, tratamiento crónico con glucocorticoides, enfermedad de Crohn y otras enfermedades inflamatorias.

Todos los estudios, aunque con pocos casos y escaso seguimiento a largo plazo, apoyan el efecto positivo del tratamiento sobre la mejoría en la DMO. En algunos de estos estudios se han utilizado bifosfonatos orales, dada la mayor experiencia de su uso en la población adulta. Posiblemente se necesiten más estudios para poder recomendar esta práctica en casos individualizados, y siempre teniendo en cuenta el factor riesgo/beneficio y la ausencia de estudios de sus efectos a largo plazo.

En cuanto al uso de bifosfonatos en pacientes con distrofia muscular de Duchenne⁽²⁰⁾, paradigma de patología muscular con inmovilización y tratamiento a largo plazo con corticoesteroides, los estudios demuestran una mejora de la DMO y reducción del dolor. En una revisión reciente, las guías de atención a estos pacientes respaldan valorar la inducción puberal en niños a los 12-14 años y el inicio de una terapia con bifosfonatos idealmente intravenosa, en lugar de oral, ante el primer signo de fractura vertebral o después de una fractura de un único hueso largo.

Retirada del tratamiento

Es controvertido decidir la retirada de la medicación, y se plantearía en estas situaciones⁽¹¹⁾:

- Ausencia de nuevas fracturas vertebrales en las imágenes anuales de la columna.
- Remodelación de cuerpos vertebrales previamente fracturados.
- Ausencia de dolor de espalda.
- Ausencia de nuevas fracturas de huesos largos.
- Restauración de la movilidad normal (según corresponda a la enfermedad subyacente).
- Normalización de las trayectorias de puntuación z de la DMO para edad, sexo y altura.

Uso de bifosfonatos en condiciones distintas a fragilidad esquelética

Se han probado los bifosfonatos en otras entidades sin fragilidad ósea:

- Displasia fibrosa: es una enfermedad ósea rara, pero potencialmente grave, que suele cursar con fracturas, deformidades y dolor óseo. Posiblemente, y a falta de un grupo de control, los resultados de algunas series de pacientes⁽²¹⁾ sugieren que el pamidronato intravenoso mejora el aspecto radiológico de las lesiones, disminuye el recambio óseo y puede disminuir la intensidad del dolor. Sin embargo, otros estudios no han demostrado efectos beneficiosos en la displasia fibrosa poliostótica en niños con síndrome de McCune-Albright.
- Necrosis avascular: los estudios publicados⁽²²⁾ incluyen pocos pacientes, tiempos de tratamiento y seguimiento variables, por lo que no se puede concluir el papel de los bifosfonatos en la prevención o desaceleración de la progresión de osteonecrosis secundaria a leucemia linfoblástica aguda. Sin embargo, puede proporcionar alivio del dolor relevante.
- Quistes óseos, tumores óseos y metástasis esqueléticas: en los quistes óseos aneurismáticos⁽²³⁾ se consideraba su uso en lesiones grandes o de rápida expansión, si no son factibles otras terapias, aunque actualmente⁽³⁸⁾ la embolización arterial selectiva o la radiación, así como la terapia con denosumab, se utilizan ampliamente para los quistes arteriales en ubicaciones anatómicas donde la cirugía aumentaría significativamente la morbilidad.
- La terapia con bifosfonatos se utiliza en adultos en enfermedad metastásica ósea para reducir el dolor y otros problemas esqueléticos, pero no hay datos en niños.

- Osteomielitis multifocal: en los pacientes con afectación de la columna vertebral, las lesiones pueden causar deformidades por compresión con una gama de gravedad que va desde un acúñamiento anterior mínimo hasta una pérdida de altura circunferencial, conocida como vértebra plana. En una cohorte de 170 pacientes⁽²⁴⁾ con esta entidad, con nivel de evidencia II, retrospectivo, los bifosfonatos han tenido éxito en la prevención de la progresión de la pérdida de altura del cuerpo vertebral.
- Calcificación arterial generalizada de la infancia: es un trastorno genético poco común que afecta el sistema circulatorio, además de a otros sistemas del cuerpo. Puede aparecer en edad neonatal. La tasa de supervivencia de los pacientes con calcificación arterial generalizada de la infancia a los que se les administran bifosfonatos es del 65%, que es mucho más alta que la tasa de supervivencia del 31% de los pacientes con calcificación arterial generalizada de la infancia a los que no se les administran⁽²⁵⁾.
- Hipercalcemia: en situaciones de hipercalcemia grave, cuando las medidas conservadoras fracasan (hiperhidratación y restricción dietética), se pueden usar bifosfonatos en dosis bajas (pamidronato a 0,25 mg/kg o zoledronato a 0,0125 mg/kg). Generalmente se administra una dosis, aunque en casos refractarios se podría repetir la dosis a las 48 horas. Es imprescindible la monitorización estrecha de la calcemia y la fosfatemia.

Efectos secundarios

1. Hipocalcemia/hipofosfatemia: antes de la administración del tratamiento tenemos que estar seguros de que nuestro paciente está preparado para recibirlo, para minimizar las posibilidades de hipocalcemia e hipofosfatemia, sobre todo antes de la primera administración.

La preparación del paciente antes de la infusión es la siguiente:

- Asegurar la ingesta dietética y/o suplementada de manera adecuada de calcio y vitamina D.
- Analítica de sangre: comprobar la eufosfatemia y la eucalcemia, la suficiencia de 25-hidroxivitamina D (nivel sérico de al menos 50 nmol/L o 20 ng/mL) y la función renal adecuada.
- Comprobar la normalidad de la función renal: el ácido zoledrónico intravenoso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal agu-

da, y se requieren ajustes de dosis en la terapia intravenosa para pacientes con tasas de filtración glomerular estimadas menores a 60 mL/min/1,73 m².

Al finalizar la infusión del tratamiento, es mandatorio realizar un control analítico, comprobando de nuevo la normalidad del calcio y el fósforo séricos, ya que la hipocalcemia es uno de los efectos secundarios más frecuentes.

2. Cuadro pseudogripal: se caracteriza por fiebre, náuseas y malestar general. Es autolimitado y responde al paracetamol o a los antiinflamatorios no esteroideos⁽²⁶⁾. Este efecto es más frecuente en la primera administración, por lo que se recomienda usar la mitad de la dosis.
3. Esofagitis: se describe comúnmente en caso de administrar bifosfonatos orales. Para reducir este riesgo, el niño debe mantenerse en posición erguida durante al menos 30 minutos después de la administración.
4. Retardo de la formación de callo de fractura: en pacientes sometidos a osteotomías, con clavos intramedulares o con fracturas recientes, no se recomienda administrar bifosfonatos hasta que se haya producido la curación del proceso⁽²⁷⁾.
5. Otros efectos secundarios más graves: aparecen en un pequeño porcentaje de pacientes: uveítis, diarrea, vómitos y distrés respiratorio⁽²⁸⁾.

Conclusiones

En España podemos usar bifosfonatos endovenosos (pamidronato y zoledronato) en situaciones de fragilidad ósea demostrada siguiendo las directrices de uso *off label*.

Parecen haber demostrado una mejoría de la DMO y una menor *ratio* de fracturas en estos pacientes en las dosis indicadas en las guías clínicas.

A corto plazo, el tratamiento se tolera bien.

Necesitaríamos acumular experiencia y contar con series de pacientes más amplias que permitan establecer pautas e indicaciones claras de tratamiento para preservar la salud ósea de nuestros niños.

Bibliografía

1. Watts NB, Chesnut CH, Genant HK, Harris ST, Jackson RD, Angelo A. et al. History of etidronate. Bone 2020; 134: 115222.

2. Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165(3899): 1262-4.
3. Bassett CAL, Donath A, Macagno F, Preisig R, Fleisch H, Francis MD. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet* 1969; 2: 845.
4. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
5. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 266-83.
6. 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: 947-52.
7. Michigami T, Ozono K. Roles of phosphate in skeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 180.
8. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012; 25: 485-91.
9. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Anton J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1424-32.
10. Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 pediatric official positions. *J Clin Densitom* 2014; 17: 275-80.
11. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, et al; APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health* 2018; 54: 223-33.
12. Ward LM. A practical guide to the diagnosis and management of osteoporosis in childhood and adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024; 14: 1266986.
13. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007; 356: 1075-6.
14. Rauch F, Cornibert S, Cheung M, Glorieux FH. Long-bone changes after pamidronate discontinuation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2007; 40: 821-7.
15. Baroncelli GI, Vierucci F, Bertelloni S, Erba P, Zampollo E, Giuca MR. Pamidronate treatment stimulates the onset of recovery phase reducing fracture rate and skeletal deformities in patients with idiopathic juvenile osteoporosis: comparison with untreated patients. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 533-43.
16. Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Hossain J. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 837-42.
17. Mergler S, Evenhuis HM, Boot AM, De Man SA, Bindels-De Heus KG, Huijbers WA, et al. Epidemiology of low bone mineral density and fractures in children with severe cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 773-8.
18. Granild-Jensen JB, Pedersen AB, Kristiansen EB, Langdahl B, Møller-Madsen B, Søndergaard C, et al. Fracture rates in children with cerebral palsy: a Danish, nationwide register-based study. *Clin Epidemiol* 2022; 14: 1405-14.
19. Ozel S, Switzer L, Macintosh A, Fehlings D. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: an update. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58: 918-23.
20. Phung K, Crabtree N, Connolly AM, Furlong P, Hoffman EP, Jackowski SA, et al. Moving beyond the 2018 minimum international care considerations for osteoporosis management in Duchenne muscular dystrophy (DMD): meeting report from the 3rd International Muscle-Bone Interactions Meeting 7th and 14th November 2022. *J Neuromuscul Dis* 2024; 11: 233-52.
21. Chapurlat RD, Huguency P, Delmas PD, Meunier PJ. Treatment of fibrous dysplasia of bone with intravenous pamidronate: long-term effectiveness and evaluation of predictors of response to treatment. *Bone* 2004; 35: 235-42.
22. Patel AH, Wilder JH, Lee OC, Ross AJ, Vemulapalli KC, Gladden PB, et al. A review of proximal tibia entry points for intramedullary nailing and

- validation of the lateral parapatellar approach as extra-articular. *Orthop Rev (Pavia)* 2022; 14: 31909.
23. Bakarman KA. Diagnosis and current treatment of aneurysmal bone cysts. *Cureus* 2024; 16: e53587.
 24. Rogers ND, Trizno AA, Joyce CD, Roberts JL, Soep JB, Donaldson NJ. Spine involvement and vertebral deformity in patients diagnosed with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 2024; 44: 561-6.
 25. Rutsch F, Böyer P, Nitschke Y, Ruf N, Lorenz-Depierieux B, Wittkamp T, et al; GACI Study Group. Hypophosphatemia, hyperphosphaturia, and bisphosphonate treatment are associated with survival beyond infancy in generalized arterial calcification of infancy. *Circ Cardiovasc Genet* 2008; 1: 133-40.
 26. H. gler W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT. Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. *J Pediatr* 2004; 145: 701-4.
 27. Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, Fassier F, Hamdy R. Osteotomy healing in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1362-8.
 28. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 231-4.