Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014; Volumen 5. Número 1
10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Feb.208

Osteoporosis en pacientes con movilidad reducida: respuesta al tratamiento con alendronato

Enrique Palomo Atance[1], Elena Medina Cano[2], Carmen Mª López López[1], Patricia Vivar Del Hoyo[1], Elena Martín Campagne[1], Mª José Ballester Herrera[1]

[1]*Pediatría. Hospital General Universitario. Ciudad Real (España)*
[2]*Rehabilitación. Hospital General Universitario. Ciudad Real (España)*

Resumen

Antecedentes: las enfermedades neuromusculares son una causa de osteoporosis. Aunque su etiología es multifactorial, la disminución de la movilidad es un factor determinante en su desarrollo. Se ha observado que el tratamiento con alendronato produce un incremento de la densidad mineral ósea (DMO), si bien existe poca experiencia en pacientes pediátricos. Pacientes y métodos: se revisan y analizan los datos de 6 pacientes diagnosticados de distintas enfermedades neuromusculares que presentan movilidad reducida y en los que se objetiva osteoporosis (DMO: Z-score ≤ -2) determinada por densitometría radiológica de doble energía (DXA-Hologic). En todos los casos existe antecedente de fracturas patológicas asociadas. Se inicia tratamiento con alendronato oral a 10 mg/día, observándose la respuesta clínica a lo largo del tiempo. Resultados: se produce en todos los casos un incremento de la DMO: Z score inicial -2,41 (+/-1,23 DE); Z score final -2,1 (+/-0,23 DE); p=0,05. Durante el seguimiento no se observan fracturas óseas ni efectos adversos relacionados. Conclusiones: el alendronato oral produce en estos pacientes un incremento de la DMO con buena tolerancia y sin necesidad de hospitalización. Debido a su experiencia limitada en pacientes pediátricos, el alendronato debe emplearse sólo en casos de osteoporosis con fracturas asociadas en el contexto de ensayos clínicos o fuera de ficha técnica.

Correspondencia:
Enrique Palomo Atance
Pediatría, Hospital General Universitario,
C/ Obispo Rafael Torija s/n, 13005, Ciudad Real, España,
Tel: 926278000
E-mail: palomo.enrique@gmail.com

Palabras clave: *Osteoporosis, Alendronato, Densidad ósea*

Abstract

Background: neuromuscular disorders are a known cause of osteoporosis. Although its etiology is multifactorial, reduced mobility is essential in the development of osteoporosis. Alendronate in children produces an increase in bone mineral density (BMD), although there is little experience in pediatric patients. Patients and methods: data from 6 patients with neuromuscular disorders and osteoporosis (BMD: Z score ≤ -2) measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA-Hologic) were reviewed and analyzed. All patients had a prior history of bone fractures. Treatment with oral alendronate was initiated (10 mg/day) and clinical response was observed during follow-up. Results: an increase in BMD was observed in all cases: initial Z score -2,41 (+/-1,23 SD); final Z score -2,1 (+/-0,23 SD); p=0,05. No fractures or adverse effects were observed during follow-up. Conclusions: oral alendronate produced in our patients an increase in BMD with good tolerance and no need for hospitalization. Nevertheless in children, due to the limited experience, alendronate should only be used in osteoporosis with bone fractures in the context of clinical trials or off-label.

Key Words: *Osteoporosis, Alendronate, Bone density.*

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define osteoporosis como el trastorno esquelético caracterizado por una disminución de la densidad mineral

ósea (DMO) acompañado de una alteración de su microarquitectura, lo que conlleva un incremento de la fragilidad ósea, y a su vez un aumento de la susceptibilidad para el desarrollo de fracturas [1]. A diferencia de los pacientes adultos, en la edad pediátrica no es posible definir la osteoporosis en base a valores densitométricos exclusivamente, ya que en estos pacientes la DMO no ha demostrado ser un factor predictor sobre el riesgo de fracturas [2,3]. Por ello, el diagnóstico de osteoporosis en pacientes pediátricos requiere, además de una DMO con un Z-score ≤ -2 ajustado a edad y sexo, la existencia previa de fracturas ante traumatismos de baja intensidad [4].

Los pacientes con enfermedades crónicas, y en concreto aquellos diagnosticados de enfermedades neuromusculares, presentan con frecuencia osteoporosis (Tabla 1). En estos casos, el origen de la osteoporosis es multifactorial: asociado a la existencia de periodos prolongados de inmovilización, a determinados tratamientos coadyuvantes como los glucocorticoides, a factores nutricionales, y por último a la acción de determinadas moléculas proinflamatorias [2,4]. El aumento de la supervivencia de los pacientes con enfermedades crónicas en las últimas décadas, ha incrementado la preocupación por la fragilidad ósea que a menudo presentan y por sus consecuencias.

El alendronato es un bifosfonato que se une en el hueso a los cristales de hidroxiapatita inhibiendo la reabsorción ósea osteoclástica. Aunque en pacientes pediátricos la experiencia clínica es limitada, en los últimos años se ha empleado para el tratamiento de la osteoporosis en diversas patologías.

Pacientes y métodos:

Se revisan y analizan los datos de 6 pacientes diagnosticados de osteoporosis y distintas enfermedades neuromusculares con movilidad reducida seguidos en la Consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital General de Ciudad Real (Tabla 2). Se realiza inicialmente anamnesis con especial atención a la existencia de fracturas óseas previas y tratamientos farmacológicos asociados, y exploración física haciendo énfasis en la exploración neurológica y la presencia de deformidades óseas. Se efectúa estudio analítico con hemograma y bioquímica general y estudio del metabolismo fosfocálcico que incluye determinación en sangre de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, paratohormona (PTH) y 25-hidroxi-vitamina D3, así como de calciuria (Tabla 3).

Los criterios de inclusión son: DMO (en g/cm^2) realizada por densitometría radiológica de doble energía (DXA-Hologic®) con un Z-score ≤ -2 para columna lumbar (L2-L4) y/o fémur ajustado a edad y sexo según los valores de referencia de Yeste D, *et al* [5] (aplicando el factor de corrección correspondiente para el método Lunar®), y antecedente previo de fracturas óseas ante traumatismos de baja energía

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

Osteoporosis primaria:
Osteogénesis imperfecta
Osteoporosis idiopática juvenil
Síndrome osteoporosis-pseudoglioma
Osteoporosis secundaria:
Movilidad reducida: • Parálisis cerebral infantil • Espina bífida y lesiones medulares • Distrofia muscular de Duchenne • Atrofia muscular espinal • Encefalopatía de cualquier origen • Cualquier patología que produzca retraso psicomotor
Inflamación crónica: • Artritis idiopática juvenil • Lupus eritematoso sistémico • Dermatomiositis • Enfermedad inflamatoria intestinal
Tratamiento prolongado con glucocorticoides
Desnutrición / Bajo peso
Otras enfermedades: • Hipogonadismo • Talasemia mayor • Galactosemia

(al menos una fractura de huesos largos de miembros inferiores y/o al menos dos fracturas de huesos largos de miembros superiores y/o al menos una compresión vertebral).

Una vez realizado el diagnóstico, y teniendo en consideración la situación clínica de los pacientes, se inicia tratamiento con alendronato oral 10 mg al día, previa autorización como medicamento fuera de ficha técnica. Se realizan controles clínicos y analíticos cada 4-6 meses y de densitometría ósea (DXA-Hologic®) cada 6-12 meses.

Resultados:

Tras un tiempo de tratamiento superior a los 2 años en 5 de los 6 pacientes (tiempo medio de tratamiento: 2,1 años) se produce un incremento de la DMO en todos los pacientes (Tabla 2). Al final del periodo recogido 3 de los 6 pacientes no presentan DMO en rango de osteoporosis (DMO con un Z-score superior a -2). Durante el seguimiento ninguno de los pacientes presentan fracturas óseas, no observando cambios en su capacidad funcional.

A lo largo de la evolución tampoco se constatan cambios significativos en las determinaciones analíticas del metabolismo fosfocálcico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH y 25-hidroxi-vitamina D3 plasmáticos y calciuria), permaneciendo en todo momento dentro de la normalidad en todos los casos (Tabla 3). En el periodo que recoge el estudio ninguno de los pacientes recibe tratamiento con suplementos de calcio ni de vitamina D.

Durante el tratamiento los pacientes muestran una buena tolerancia al mismo sin presentar efectos adversos asociados. En ningún caso refieren dolor abdominal ni síntomas dispépticos, que son los efectos secundarios que con mayor frecuencia se asocian al tratamiento con alendronato oral.

Discusión:

La limitación de la movilidad producida por las distintas patologías neuromusculares que presentan los pacientes recogidos en nuestro estudio, supone un factor de riesgo asociado a una disminución de la DMO. En este sentido, se ha observado que con

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes y evolución con el tratamiento.

Enfermedad neurológica	Marcha autónoma	Fracturas previas	Tratamiento asociado	Edad inicio tratamiento (años)	Tiempo tratamiento (años)	Z score DMO inicial	Z score DMO final
Enfermedad de Duchenne	No	Sí	No	10,4	2,4	-2,5 (L2-L4)	-1,08 (L2-L4)
Enfermedad de Duchenne	No	Sí	Deflazacort	15,8	1,1	-5,2 (L2-L4)	-3,7 (L2-L4)
Enfermedad de Duchenne	Parcial (ayuda de ortesis)	Sí	Deflazacort	8,1	2,5	-2,1 (L2-L4)	-0,4 (L2-L4)
Atrofia muscular espinal tipo II	No	Sí	No	16	2,2	-2,6 (cuello femoral)	-2,4 (cuello femoral)
Agenesia cuerpo calloso	No	Sí	No	13,2	2,6	-4,06 (L2-L4)	-3,5 (L2-L4)
Encefalopatía metabólica (citrulinemia)	No	Sí	Restricción proteica, fenilbutirato, y carnitina	8,1	2,1	-4,5 (L2-L4)	-1,8 (L2-L4)

Edad media inicio tratamiento: 11,9 años (+/-3,6 DE)
Tiempo medio de tratamiento: 1,9 años (+/- 0,54 DE)
Media Z score inicial -2,41 (+/- 1,23 DE); Media Z score final -2,1 (+/- 0,23 DE); (p = 0,05)

Tabla 3. Valores del metabolismo fosfocálcico a lo largo de la evolución.

Paciente	Calcio (mg/dl) Inicio / final	Fósforo (mg/dl) Inicio / final	Fosfatasa alcalina (UI/l) Inicio / final	Calciuria (mg/kg/día) Inicio / final	PTH (pg/ml) Inicio / final	25 hidroxi D3 (ng/ml) Inicio / final
1	9,6 / 8,9	4,5 / 5,1	688 / 765	2,5 / 1,9	28,7 / 20,9	27,2 / 31,8
2	10,1 / 9,7	5,2 / 4,9	680 / 534	1,8 / 2,1	32,1 / 25,8	33 / 25,8
3	9,2 / 9,5	5,4 / 5,4	532 / 612	0,9 / 1,5	41,9 / 49,7	30,2 / 38,5
4	9,9 / 8,8	4,7 / 5,5	192 / 290	2,1 / 3	33,5 / 40,2	29,2 / 27,8
5	10,2 / 10	5 / 5,2	751 / 803	1,1 / 2,8	50,7 / 37,6	26,7 / 31
6	9,6 / 9,2	5,5 / 4,3	640 / 478	1,9 / 1,5	49,8 / 34,2	36,9 / 27,6

el movimiento la fuerza que se aplica al hueso y la capacidad que éste tiene para responder a ella influye tanto en el contenido mineral del mismo como en su microarquitectura [2]. De este modo, puede hablarse de la unidad funcional hueso-músculo [4,6] en la que el hueso crece en respuesta a la magnitud y dirección de las fuerzas aplicadas [7]. Esta fuerza estimularía a los osteocitos generando una respuesta anabólica que incrementaría el volumen y la densidad ósea, siendo máxima su capacidad durante el periodo de crecimiento [8,9]. Este crecimiento no sólo sería en longitud, sino que a expensas de esta unidad fuerza-músculo, se produciría una expansión perióstica que daría lugar a un crecimiento transversal [10]. Así, se ha observado que los pacientes con alteraciones neuromusculares presentan unos huesos más estrechos debido a que este crecimiento perióstico es deficiente, lo que conllevaría una mayor fragilidad ósea [11].

Teniendo este aspecto en cuenta, los ejercicios con peso, natación e hidroterapia se han empleado para prevenir las consecuencias de una inmovilización prolongada en estos pacientes [3]. De este modo, en niños con parálisis cerebral se ha observado que los ejercicios con peso incrementan la DMO en comparación con los controles [12], y en pacientes sin marcha independiente la bipedestación asistida [13] y las corrientes vibratorias de alta frecuencia aplicadas a través de una plataforma consiguen una mejoría de la DMO [14].

Los efectos que los glucocorticoides tienen sobre el metabolismo mineral óseo han sido estudiados ampliamente en pacientes con enfermedades neuromusculares, sobre todo en el caso de la distrofia muscular de Duchenne, en la que son empleados como terapia coadyuvante para mejorar la fuerza muscular a corto plazo [15], como puede observarse en dos de los tres pacientes recogidos con esta patología. Así, los glucocorticoides inhiben la osteoblastogénesis y la síntesis de matriz ósea por los osteoblastos, inhiben la producción del factor insulinoide tipo I (IGF-I), que es un factor anabólico del hueso, estimulan la osteoclastogénesis, y por último producen un balance negativo de calcio en el organismo [6]. Este efecto de los glucocorticoides sobre la DMO tiene lugar preferentemente sobre el hueso trabecular, que se encuentra sobre todo a nivel vertebral, mientras que los efectos de la inmovilización van a observarse fundamentalmente sobre el hueso cortical de los huesos largos [16]. Aun así, se ha constatado que el tratamiento con deflazacort produce una pérdida menor de hueso trabecular que el tratamiento con prednisona [17,18], por lo que es el glucocorticoide de elección en pacientes con enfermedades neuromusculares y fragilidad ósea.

No obstante, al margen de la inmovilización y el tratamiento con glucocorticoides, pueden existir otros factores implicados en la osteoporosis de estos pacientes. Así, el paciente diagnosticado de citrulinemia sigue una dieta con restricción proteica, y por tanto con disminución de la ingesta de productos lácteos y de calcio. Además, son pacientes que por las dificultades de movilidad permanecen periodos prolongados en espacios cerrados, con lo que su exposición a la luz solar es a menudo reducida. Aun así, todos los pacientes de nuestra serie presentaban valores de calcio y 25-hidroxi-vitamina D3 dentro de la normalidad. Asimismo, los fármacos anticomiciales que con frecuencia se emplean en estos pacientes pueden disminuir la DMO [2,3], si bien nin-

guno de los casos presentados recibe tratamiento anticonvulsivante en el momento actual.

Si bien la densitometría ósea mediante DXA ofrece en la edad pediátrica numerosas ventajas, como su amplia disponibilidad con un intervalo corto de tiempo para su realización, su alto índice de reproducibilidad (99%), el escaso error de precisión (1%) y la baja radiación (un 0,02% del límite anual establecido para la población) [19], en el caso de los pacientes con enfermedades neuromusculares puede dar lugar a limitaciones específicas que dificulten su interpretación. Así ocurre con la implantación de material de osteosíntesis en el fémur proximal o en la columna lumbar, o con la dificultad que estos pacientes presentan para adoptar la posición correcta durante el desarrollo de la densitometría ósea debido a la limitación de la movilidad. En nuestro trabajo, en un paciente no pudieron obtenerse datos de la columna lumbar (L2-L4) por presentar material de osteosíntesis a ese nivel, por lo que hubo que limitarse exclusivamente a los valores del fémur proximal. Para superar tales inconvenientes, en los últimos años se ha desarrollado un método de determinación de la DMO mediante DXA a nivel del fémur distal que ha mostrado una buena correlación con la historia previa de fracturas óseas [20]. No obstante, en nuestro medio los valores de referencia están establecidos para columna lumbar y fémur proximal [5], por lo que serían necesarios otros nuevos parámetros.

A pesar de que el bifosfonato más utilizado en la edad pediátrica es el pamidronato, existen distintos estudios sobre el empleo del alendronato en la osteoporosis de diversas etiologías [21-34], fundamentalmente en relación a la osteogénesis imperfecta. En el caso concreto de la osteoporosis secundaria a enfermedades neuromusculares en pacientes en edad pediátrica, se han publicado resultados en pacientes con parálisis cerebral [30] y distrofia muscular [31-34], observándose al igual que en nuestra serie un incremento de la DMO tanto a nivel de columna lumbar como de fémur proximal, e incluso se observa como el incremento es mayor en aquellos pacientes de menor edad, y por tanto con menos años de evolución de la patología neuromuscular [33]. No obstante, la experiencia clínica con los bifosfonatos en menores de 18 años con osteoporosis secundaria es limitada, ya que únicamente han sido empleados en grupos reducidos de pacientes, y además no deben extrapolarse a la edad pediátrica los datos obtenidos en pacientes adultos, debido a las diferencias en la fisiopatología de la osteoporosis entre ambos grupos [2,4,35]. Por ello, las recomendaciones de los distintos meta-análisis realizados al respecto es que en el momento actual no existe evidencia sobre su eficacia, por lo que no se recomienda su utilización como terapia estándar en pacientes con osteoporosis secundaria durante la edad pediátrica, y por tanto debe limitarse como terapia de uso compasivo a aquellos casos con DMO reducida (Z score ≤ -2) y fracturas ante traumatismos de baja energía [35-37]. Tampoco existen recomendaciones sobre la duración del tratamiento, si bien se ha objetivado su eficacia y seguridad a corto plazo durante un seguimiento de 3 años [37]. En cuanto a la dosis de alendronato, en los distintos estudios ésta oscila entre 0,3 y 1 mg/kg/día, si bien se ha observado en pacientes con osteogénesis imperfecta que dosis menores tienen la misma eficacia [21,22]. En nuestros pacientes la dosis de alendronato está comprendida entre 0,2 y 0,3 mg/kg/día.

En los trabajos referidos no se observan durante el seguimiento efectos adversos reseñables, al igual que en nuestro estudio. No obstante, conviene reseñar la importancia de explicar bien a los pacientes y a sus padres la forma de administrar correctamente el tratamiento para evitar así los síntomas gastrointestinales, especialmente los síntomas dispépticos, que son los descritos con mayor frecuencia en estos pacientes, de modo que el comprimido de alendronato debe tomarse en ayunas con al menos 200 ml de agua, evitando la posición de decúbito una vez éste se ha ingerido.

Otro aspecto que conviene destacar es su facilidad de administración, ya que al ser un tratamiento oral no precisa ingresos hospitalarios como el pamidronato iv. Este hecho se ha concretado en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes así como en una reducción del gasto sanitario [21,22,38]. Estas ventajas son especialmente importantes para nuestros pacientes, ya que su enfermedad ocasiona múltiples visitas médicas e ingresos hospitalarios, y además en muchos casos proceden de poblaciones muy alejadas de nuestro hospital con las dificultades que conllevan sus desplazamientos.

Como conclusión, se debe destacar la importancia de considerar la osteoporosis dentro del manejo multidisciplinar de los pacientes con enfermedades neuromusculares y movilidad reducida. Si bien el tratamiento con alendronato produce un incremento de la DMO sin efectos adversos a corto plazo, su experiencia limitada en pacientes menores de 18 años desaconseja su empleo generalizado, debiendo ser sólo indicado en aquellos pacientes con osteoporosis y fracturas asociadas en el contexto de ensayos clínicos o fuera de ficha técnica.

Referencias Bibliográficas

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO Technical Report Series 843, WHO, *Geneva*. 1994.

2. Bachrach LK, Ward LM. Biphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):400-9.

3. Munns CFJ, Cowell CT. Prevention ans treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoeskelet Neuronal Interact*. 2005;5(3):262-272.

4. Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:S33-S39.

5. 5.Yeste D, del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo, densidad mineral ósea y densidad mineral ósea volumétrica en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. *En*: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1501-13.

6. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*. 2007;110:S166-S174.

7. Rauch F, Schoenau E. The developing bone: slave or master of its cells and molecules? *Pediatr Res*. 2001;50:309-314.

8. Han Y, Cowin SC, Schaffler MB, Weinbaum S. Mechanotransduction and strain amplification in osteocyte cell processes. *Proc Natl Acad Sci* USA. 2004;101:16689-16694.

9. Donahue HJ, Gap junctions and biophysical regulation of bone cell differentiation. *Bone*. 2000;26:417-422.

10. Rauch F. Bone accrual in children adding substance to surfaces. *Pediatrics*. 2007;119:S137-S140.

11. Binkley T, Johnson J, Vogel L, Kecskemethy H, Henderson R, Speaker B. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in children with cerebral palsy. *J Pediatr*. 2005;147:791-796.

12. Chad KE, Bailey DA, McKay HA, Zello GA, Snyder RE. The effect of a weight-bearing physical activity program on bone mineral content and estimated volumetric density in children with cerebral palsy. *J Pediatr*. 1999;135:115-117.

13. Caulton JM, Ward KA, Alsop CW, Dunn G, Adams JE, Mughal MZ. A randomized controlled trial of standing programme on bone mineral density in non-ambulant children with cerebral palsy. *Arch Dis Child*. 2004;89:131-135.

14. 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.

15. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23:CD003725.

16. Ward LM. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness. *Horm Res*. 2005;64:205-221.

17. LoCascio V, Ballanti P, Milani S, Bertoldo F, LoCascio C, Zanolin EM, *et al*. A histomorphometric long-term longitudinal study of trabecular bone loss in glucocorticoid-treated patients: prednisone versus deflazacort. *Calcif Tissue Int*. 1998;62:199-204.

18. Chabot G, Alos N, Brousseau Y, Dube J, Delvin E, Filiatreault M, *et al*. Osteoporosis and fractures in children with Duchenne muscular dystrophy treated with glucocorticoids : a longitudinal study. *J Bone Miner Res*. 2002;17:F419.

19. Borges JL, Brandao CMA. Low bone mass in children and adolescents. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(4):775-782.

20. Henderson RC, Berglund LM, May M, Zemel BS, Grossberg BI, Johnson J, *et al*. The relationship between fractures and DXA measures of BMD in the distal femur of children and adolescents with cerebral palsy or muscular dystrophy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(3):520-526.

21. Akcay T, Kuran S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr*. 2008;45(2):105-109.

22. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):132-140.

23. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R, Herring JA. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2005;25(6):786-791.

24. Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Park MS, Park YK. Efficacy of oral alendronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2005;25(5):607-612.

25. Wei SS, Cai QX, Qiu WJ, Zhao L, Ye J, Wang XL, Chen Q, Gu XF. Clinical study of oral alendrona-

te in the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta. *Zhongua Yi Xue Za Zhi*. 2012;92(4):246-249.

26. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, Dastous J, Gates PE, Grogan D, *et al*. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol* Metab. 2011;96(2):355-364.

27. Cimaz R, Gattorno M, Sormani MP, Falcini F, Zulian F, Lepore L, *et al*. Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with reumatic diseases. *J Rheumatol*. 2002;29(8):1786-1792.

28. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, *et al*. 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(9):1960-1966.

29. Palomo Atance E, López López CMª, Ballester Herrera MªJ, Martín Campagne E, Giralt Muiña P. Alendronato en la osteoporosis secundaria a la enfermedad de Crohn. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2013;4(1):99-104.

30. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, Karacalioglu AO, Polat A, Yesilyurt O, *et al*. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(2):283-286.

31. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Márquez de la Plata MA, Medina Cano E, Carmona Vilchez RM. Alendronate treatment of osteoporosis secondary to Duchenne muscular dystrophy. *An Pediatr* (Barc). 2011;74(2):122-125.

32. Houston C, Mathews K, Shibli-Rahhal A. Bone density and alendronate effects in Duchenne muscular dystrophy patients. *Muscle Nerve*. 2013 Jul 8. doi: 10.1002/mus.23948.

33. Hawker GA, Ridout R, Harris VA, Chase CC, Fielding LJ, Biggar WD. Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(2):284-288.

34. Apkon S, Coll J. Use of weekly alendronate to treat osteoporosis in boys with muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(2):139-143.

35. Papapoulos SE. Bisphosphonate therapy in children with secondary osteoporosis. *Horm Res Paediatr*. 2011;76 Suppl 1:24-27.

36. Fehlings D, Switzer L, Agarwal P, Wong C, Sochett E, Stevenson R, *et al*. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(2):106-116.

37. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, *et al*. Biphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD005324.

38. Unal E, Abaci A, Bober E, Büyükgebiz A. Efficacy and safety o oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis. J *Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19:523-528.