

Estados de baja mineralización ósea. Osteoporosis infantil

Rocío Galindo Zavala, Esmeralda Núñez Cuadros, Gisela Díaz-Cordovés Rego

Sección de Reumatología Pediátrica. UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Díaz-Cordovés Rego G. Estados de baja mineralización ósea. Osteoporosis infantil. Protoc diagn ter pediatr. 2020;2:335-348.



RESUMEN

La osteoporosis infantil es una patología cada vez más prevalente. Su diagnóstico actualmente se basa en criterios clínicos, básicamente en la existencia de fracturas por fragilidad. Puede tener un origen primario o ser secundaria a diferentes patologías y tratamientos.

Si se sospecha, la realización de una absorciometría de doble energía (DXA) es mandatoria, pues es la técnica recomendada para la valoración de la densidad mineral ósea (DMO) en el niño.

Además, es necesario realizar tanto una detallada anamnesis y exploración física minuciosa, como un estudio analítico para despistaje de algunas patologías más silentes como la celiaquía. Igualmente, se debe descartar la presencia de fracturas vertebrales mediante técnica de imagen.

El tratamiento se basa fundamentalmente en la corrección de los factores de riesgo, a través de una nutrición completa con un adecuado aporte de calcio y vitamina D, fomentando la práctica de deporte de carga y evitando tóxicos como el alcohol o el tabaco. En aquellos pacientes con una enfermedad crónica de base, resultará imprescindible la optimización del tratamiento para favorecer el control de la misma y evitar fármacos osteotóxicos. Además, el tratamiento con bisfosfonatos ha resultado ser eficaz y seguro, y actualmente se recomienda en esta patología. La vía intravenosa es de elección si existen fracturas vertebrales o alguna contraindicación para la administración oral. Aunque la duración adecuada no está establecida, en general se recomienda mantenerlos hasta normalizar la DMO y conseguir que no se produzcan fracturas durante un año. Para monitorizar su eficacia debemos atender, no solo a variables clínicas, sino también radiológicas.

Palabras clave: osteoporosis; densidad mineral ósea; hueso; bisfosfonatos; niños.

Low bone mineral density. Juvenile osteoporosis

ABSTRACT

The prevalence of juvenile osteoporosis is increasing. At present, its diagnosis is based on clinical criteria, chiefly on the presence of fragility fractures. Osteoporosis can be primary or secondary to other diseases or medical treatments.

In case of suspected osteoporosis, a dual X-ray absorptiometry must be performed, as it is the recommended method for assessment of bone mineral density in children.

It is also necessary to take an extensive history and perform a physical examination and laboratory tests to rule out possible silent diseases, such as coeliac sprue. Vertebral fractures should be ruled out by an imaging technique.

Treatment is based primarily in the correction of the risk factors, for instance ensuring a complete and balanced diet with an adequate calcium and vitamin D intake, practice of weight-bearing sports and avoidance of toxic substances such as tobacco or alcohol. In patients suffering from chronic diseases, it is really important to optimise treatment and avoid drugs that are toxic to bone. In addition, bisphosphonates are an effective and safe treatment recommended for osteoporosis in children. Intravenous delivery is preferred in case of vertebral fractures or of contraindications to the use of oral bisphosphonates. Although the optimal duration of treatment has not been established, it is generally recommended that treatment not be discontinued until bone mineral density has normalised and there have been no fractures in the past year.

The effectiveness of bisphosphonates should be assessed not only by means of clinical variables but also by radiological methods.

Key words: osteoporosis; bone mineral density; bone; bisphosphonates; children.

1. INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea y por la presencia de alteraciones en la microarquitectura del hueso, que conducen a un incremento de la fragilidad ósea y, consecuentemente, a un riesgo elevado de presentar fracturas. Los pacientes que la padecen sufren fracturas

óseas con traumatismos de baja energía y, en ocasiones, incluso de forma espontánea, con las consecuencias que esto acarrea sobre su calidad de vida.

En niños no existen datos de prevalencia ni incidencia de osteoporosis secundaria; los estudios realizados determinan estos datos únicamente en grupos de riesgo. Sin embargo,

en adultos mayores de 50 años en países desarrollados constituye un verdadero problema de salud pública y una fuente importante de gasto sanitario.

Si tenemos en cuenta que la adquisición de masa ósea tiene lugar durante la infancia y la adolescencia, y que el hecho de no alcanzar un adecuado pico de masa ósea al final de la etapa de crecimiento predispone al desarrollo de osteoporosis en la edad adulta, podemos entender la importancia que tiene para la calidad de vida de la población a largo plazo favorecer una adecuada formación ósea en las primeras etapas de la vida.

Sin embargo, la osteoporosis infantil es una patología cada vez más prevalente debido al aumento de la esperanza de vida de los enfermos crónicos pediátricos y al uso de medicaciones con efectos deletéreos sobre el hueso, entre otros factores¹.

2. CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS INFANTIL: DIFERENCIAS ENTRE EL NIÑO Y EL ADULTO

En el adulto, la osteoporosis se puede diagnosticar en base a criterios exclusivamente densitométricos. La densidad mineral ósea (DMO) de cada individuo se valora en función del T-score, que expresa cuántas desviaciones estándar (DE) se aleja de la media de DMO de adultos jóvenes sanos de su mismo sexo.

En la infancia y la adolescencia, sin embargo, no tiene sentido diagnosticar la osteoporosis comparando la DMO del paciente con la del adulto joven, ya que la adquisición de la masa ósea tiene lugar en estos periodos. En este grupo de edad se define el Z-score como el número

de DE que se aleja la DMO o el contenido mineral óseo (CMO) del paciente de la media de DMO o CMO de los controles sanos de su edad y sexo.

Sin embargo, mientras que en adultos mayores de 50 años se ha observado una relación clara entre el valor T-score y el riesgo de fractura, en niños dicha relación no se ha conseguido establecer con el Z-score, probablemente porque hay muchos más factores que influyen en el riesgo de fractura en el niño.

Así, el diagnóstico de osteoporosis infantil se basa fundamentalmente en la presencia de fracturas por fragilidad. La International Society of Clinical Densitometry (ISCD), en su último consenso del año 2019, considera dos posibles condiciones para el diagnóstico de osteoporosis infantil²:

- Presencia de una o más fracturas vertebrales en ausencia de enfermedad local o traumatismo de elevada energía.
- Z-score de DMO o CMO inferior a -2 (ajustado a la talla en caso de niños con talla inferior al percentil 3) asociado a una historia de fracturas clínicamente significativas, considerándose como tal:
 - Dos o más fracturas de huesos largos por debajo de los 10 años.
 - Tres o más fracturas de huesos largos por debajo de los 19 años.

Se reconoce, además, que un Z-score superior a -2 no excluye la posibilidad de que exista fragilidad ósea y predisposición a padecer fracturas, especialmente en aquellos pacientes afectos

de patologías que favorecen la aparición de osteoporosis secundaria.

3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

En general, podemos dividir la osteoporosis del niño en dos grandes grupos según su etiología:

- Primarias: debidas a trastornos genéticos que condicionan una mayor fragilidad del hueso, entre las que se encuentran la osteogénesis imperfecta, la hipofosfatasa o la osteoporosis idiopática juvenil, entre otras³.
- Secundarias: se denominan así a todas aquellas osteoporosis que se han desarrollado como consecuencia de otra patología, de un tratamiento o de determinados hábitos de vida. En este capítulo nos centraremos este subgrupo.

Las situaciones que pueden dar lugar a una osteoporosis secundaria son múltiples (Tabla 1). En estos pacientes habitualmente confluyen diversos factores que aumentan la resorción ósea y disminuyen su formación, dando como resultado un aumento en la fragilidad del hueso³.

En el tejido óseo del niño se dan dos procesos diferentes: el modelado, por el cual la formación de hueso no va ligada a resorción, y el remodelado (común al niño y al adulto) en el que ambos procesos van unidos. El equilibrio entre estos procesos se mantiene a través de una serie de señales intercelulares. Así, la resorción ósea se activa cuando el ligando del receptor activador nuclear kappa B (RANKL), presente en la membrana del osteoblasto, se une al receptor activador nuclear kappa B (RANK) de la membrana del osteoclasto. El RANKL puede

unirse también a la osteoprotegerina (OPG), su receptor soluble, producido por los osteoblastos. Cuando el RANKL se une a la OPG, no puede unirse al RANK y el osteoclasto no se activa.

La desnutrición, la inmovilidad, la escasa exposición solar, la actividad inflamatoria mantenida y la exposición a determinados tratamientos, como los corticoides o los antiepilépticos, alteran este equilibrio, inclinando la balanza a favor de la resorción. Además, disminuyen la absorción de calcio y la adquisición de masa muscular, ambos fundamentales para el desarrollo del hueso.

4. CLÍNICA

La clínica cardinal de esta afección es la aparición de fracturas óseas secundarias a traumatismos de baja energía.

Estas fracturas típicamente se clasifican en función de su localización en:

- Vertebrales, que con frecuencia son asintomáticas y pueden pasar desapercibidas con facilidad.
- No vertebrales, que habitualmente afectan a los huesos largos de las extremidades y se presentan con dolor, deformidad e impotencia funcional³.

5. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

Como se ha comentado anteriormente, el diagnóstico de osteoporosis en el niño no se basa de forma exclusiva en los resultados de la DXA.

Tabla 1. Causas de osteoporosis secundaria

Alteraciones neuromusculares	Parálisis cerebral infantil Distrofia de Duchenne Síndrome de Rett Miopatías Enfermedades que condicionen inmovilización prolongada	Enfermedades endocrinológicas	Pubertad retrasada Hipogonadismo Síndrome de Turner Síndrome de Klinefelter Déficit de hormona de crecimiento Acromegalia Hipertiroidismo Diabetes Hiperprolactinemia Síndrome de Cushing Insuficiencia suprarrenal Hiperparatiroidismo Alteraciones del metabolismo de la vitamina D
Enfermedades hematológicas	Leucemias Hemofilia Talasemia	Errores innatos del metabolismo	Glucogenosis Galactosemia Enfermedad de Gaucher
Enfermedades autoinmunes sistémicas	Lupus eritematoso sistémico juvenil Dermatomiositis juvenil Artritis idiopática juvenil sistémica Esclerosis sistémica	Enfermedades cutáneas	Epidermolisis ampollosa
Enfermedades pulmonares	Fibrosis quística	iatrogénicas	Glucocorticoides Ciclosporina Metotrexato Heparina Anticonvulsivantes Radioterapia
Enfermedades gastrointestinales	Celiaquía Enfermedad inflamatoria intestinal Hepatopatía crónica Alergia a proteínas de leche de vaca		
Enfermedades renales	Síndrome nefrótico Insuficiencia renal crónica		
Enfermedades psiquiátricas	Anorexia nerviosa		
Enfermedades infecciosas	Infección por virus de la inmunodeficiencia humana Inmunodeficiencias		

Cada vez cobra más importancia la historia clínica, hasta tal punto que podremos realizar directamente el diagnóstico cuando exista una fractura vertebral en ausencia de enfermedad local o de traumatismo de elevada energía; y también en aquellos pacientes con factores de riesgo, como por ejemplo una enfermedad crónica o tratamientos osteotóxicos prolongados, cuando presenten fracturas de repetición o con traumatismos de baja energía. En estos casos, se recomienda la realización de DXA para completar la valoración de la salud ósea, pero un valor normal de la misma no excluye el diagnóstico de osteoporosis².

Sin embargo, en niños sin factores de riesgo que presenten una historia de fracturas de repetición, es necesario objetivar mediante DXA un *Z-score* inferior a -2 para poder establecer el diagnóstico. La razón de esto es la alta frecuencia con la que las fracturas de huesos largos pueden presentarse en niños sanos; 1 de cada 3 sufre alguna antes de la adolescencia y hasta el 25% de ellos padecerán más de una.

Así, la **DXA**, a pesar de sus múltiples limitaciones³, es el método de elección para la determinación de la calidad ósea en el niño por su

disponibilidad, reproductibilidad, rapidez y baja exposición a radiación ionizante (0,001 mSv, equivalente a 2-3 horas de exposición solar).

Para que sus resultados se ajusten al máximo a la realidad se recomienda realizarla en columna lumbar o de cuerpo entero (excluyendo cabeza), que son las localizaciones más exactas y reproductibles. Además, se debe ajustar el Z-score en función de la talla en niños con talla inferior al percentil 3².

En la actualidad existen otras técnicas para valorar la calidad del hueso en Pediatría como la **tomografía computarizada cuantitativa periférica** o la **ecografía**, sin embargo y a pesar de parecen ser superiores a la DXA en diversos aspectos, no hay suficientes estudios en población pediátrica como para que dichas técnicas puedan ser utilizadas de forma rutinaria para la valoración de la calidad ósea en niños³.

Además, ante una paciente con fragilidad ósea sospechada o confirmada siempre se debe valorar la presencia de fracturas vertebrales mediante una **radiografía simple de columna completa** por varias razones: dichas fracturas con mucha frecuencia cursan de forma silente y son prevalentes en niños afectados de osteoporosis, habiéndose relacionado con una peor calidad del hueso y un aumento notable la probabilidad de padecer otras fracturas patológicas; además el hallazgo de una fractura vertebral puede ser suficiente para establecer el diagnóstico de osteoporosis de forma independiente al resultado de la DXA², y su evolución es un factor a tener en cuenta tanto para decidir la indicación del tratamiento como para su monitorización⁴. Sin embargo, si esta técnica se realiza de forma repetida, se asocia a elevada exposición a radiación ionizante. Por esta

razón, el análisis de fracturas vertebrales mediante DXA se ha propuesto⁵ y actualmente la ISCD la recomienda por encima de la radiografía simple de columna siempre que se disponga de ella, reservando esta última para casos de difícil interpretación en la DXA².

La frecuencia con la que DXA y la valoración de las fracturas vertebrales deben repetirse en los pacientes afectados de osteoporosis secundaria es diferente en función del tratamiento que reciban. En el caso de los pacientes con tratamiento corticoideo prolongado, se recomienda de forma anual o bianual mientras dure el tratamiento e incluso cada 6 meses si fuera necesario, recomendándose la primera valoración a los 3 meses del inicio de la corticoterapia⁴. Por el contrario, en los pacientes con enfermedades crónicas que no reciben tratamiento con corticoides no hay consenso, debiendo individualizarse según la enfermedad de base, la calidad del hueso en la evaluación inicial, el estado nutricional, los hábitos de vida y la aparición de fracturas, entre otros factores.

Este seguimiento nos permite establecer la trayectoria de DMO en cada paciente, herramienta muy útil para valorar, entre otras cosas, la indicación del inicio del tratamiento, ya que identifica a aquellos pacientes con alta probabilidad de recuperación espontánea y también aquellos cuyo hueso se deteriorará si no inician tratamiento de forma precoz³.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ante un niño con fracturas de repetición, por traumatismos de baja energía o vertebrales, siempre debemos valorar la existencia de al-

guna patología crónica que pueda provocar osteoporosis secundaria, ya que es el subtipo más frecuente. Sin embargo, es importante realizar diagnóstico diferencial con algunas entidades como el **maltrato infantil**³, ya que las fracturas constituyen una de las formas de presentación más frecuente de esta afección.

Aunque como regla general, ante un niño con fracturas de repetición, la **causa primaria** únicamente debe ser sospechada cuando las formas secundarias han sido excluidas³, existen determinadas características fenotípicas que nos podrán orientar a ellas como las escleras azules y los huesos wormianos en la **osteogénesis imperfecta**. También es importante comprobar la normalidad de los niveles de fosfatasa alcalina en estos casos, como despistaje inicial de **hipofosfatasia**, otra forma de osteoporosis primaria.

Además de todo esto, en caso de que no exista una causa conocida de **osteoporosis secundaria** es necesario realizar un **cribado de las patologías que pueden provocarla**. Es fundamental realizar una historia dietética detallada, recogiendo entre otros datos la ingesta de lácteos diaria, así como los hábitos de vida (ejercicio físico, exposición solar, hábitos tóxicos...), y los tratamientos habituales del paciente que puedan deteriorar la calidad del hueso (corticoides, antiepilépticos...).

En general, las pruebas complementarias destinadas al despistaje de las causas secundarias irán orientadas en función de la historia clínica y la exploración física, que deben ser minuciosas. Sin embargo, existen una serie de determinaciones analíticas básicas que deben ser realizadas en toda osteoporosis (**Tabla 2**) para descartar algunos trastornos que pueden ser

Tabla 2. Determinaciones analíticas sistemáticas recomendadas en el despistaje de causas secundarias de osteoporosis

Estudio de laboratorio	VARIABLES A ANALIZAR
Hemograma	
Bioquímica de sangre	Calcio, calcio ionizado, fósforo, magnesio, proteínas totales, creatinina, urea, glucosa, 25-hidroxivitamina D, PTH, TSH, T4 libre, antitransglutaminasa IgA + IgA total
Bioquímica de orina de 24 horas	Calcio, fósforo, creatinina, reabsorción tubular de fósforo, sodio
Sistemático de orina	Ca/creatinina*
Marcadores de remodelado óseo	Fosfatasa alcalina total

*Muestra de micción única, preferiblemente a primera hora de la mañana.

menos expresivos clínicamente como la leucemia, la celiacía, el hiperparatiroidismo y la hipovitaminosis D, entre otros.

7. PREVENCIÓN

Los factores que influyen en la formación ósea durante el desarrollo son diversos. Pueden ser modificables, parcialmente modificables o no modificables (**Tabla 3**).

De esta forma, la prevención de la osteoporosis en el niño se debe llevar a cabo optimizando al máximo todos los factores de riesgo modificables y parcialmente modificables. En algunos casos concretos, puede estar indicada la suplementación con calcio y vitamina D.

A **nivel nutricional**, un bajo aporte energético, proteico o de calcio (**Tabla 4**) o unos niveles inadecuados de vitamina D entorpecen la for-

Tabla 3. Factores de riesgo de osteoporosis en la infancia

Modificables	Nutricionales	Ingesta calórica Ingesta proteica Ingesta de calcio Ingesta de fósforo Vitamina D Otros (vitaminas K, grupo B, Mg, K...)
	Estilo de vida	Radiación solar Ejercicio físico Tabaco Alcohol
Parcialmente modificables	Enfermedades de riesgo	Prematuridad Embarazo y lactancia en adolescentes Malabsorción intestinal Fibrosis quística Celiaquía Enfermedad Inflamatoria Intestinal Alergias alimentarias Intolerancia crónica a la lactosa Hepatopatía crónica Nefropatía crónica Parálisis cerebrales Enfermedades reumatológicas crónicas...
	Hormonales	Tratamiento con corticoides Hiperparatiroidismo Hipogonadismos...
No modificables	Genética	
	Sexo	
	Raza	

Tabla 4. Aporte de calcio diario recomendado por el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría

Edad	Calcio
0-5 meses	200 mg/día
6-12 meses	260 mg/día
1-3 años	700 mg/día
4-8 años	1000 mg/día
9-18 años	1300 mg/día

mación de hueso y la adecuada mineralización del mismo, por lo que son aspectos a los que debemos prestar atención. En caso de que no se pueda alcanzar el aporte adecuado de calcio a través de la dieta, se recomienda suplementar con calcio, siempre junto con vitamina D.

La dosis diaria recomendada de vitamina D en el niño sano es de 400 UI en menores de 1 año y 600 UI en mayores. La Academia Americana de Pediatría recomienda la suplementación con vitamina D en los siguientes casos:

- Todo recién nacido, desde los primeros días de vida hasta el año de edad.
- Niños de 1-2 años que deban tomar leche o derivados desnatados.
- Niños mayores que tomen menos de 1 litro de leche sin fortificar con vitamina D.
- Adolescentes que no lleguen a tomar 400 UI/día.
- Niños con riesgo especial de deficiencia en vitamina D (malabsorción, medicación anti-epiléptica) deben recibir diariamente dosis más altas en función de la tasa sérica de 25 OH vitamina D. Monitorizar cada 3 meses.
- Todos los niños cuya tasa de 25-OH vitamina D sea inferior a 50 nmol/l, hasta su normalización⁶.

Sin embargo, actualmente, no existe una dosis diaria recomendada de calcio y vitamina D en niños con patología crónica y no podemos suponer que sea la misma que la que se recomienda en niños sanos, pues son pacientes que pueden presentar alteraciones en la motilidad intestinal, en la absorción, estar sometidos a diferentes tra-

tamientos, etc... Por esta razón, se recomienda en niños afectados de patologías crónicas con osteoporosis o baja DMO para la edad cronológica, suplementar con calcio y vitamina D a las dosis recomendadas en niños sanos y modificar su dosis en función de la PTHi, la calciuria y los niveles plasmáticos de vitamina D.

Existen también otros nutrientes cuyo déficit se ha relacionado con el desarrollo de osteoporosis como magnesio, zinc, vitaminas K, C y del grupo B, retinol, sodio y potasio, de forma que una dieta rica en fruta y verdura favorece la salud ósea.

Existen además factores no nutricionales que afectan a la formación del hueso. El consumo de **tabaco** y de **alcohol** han demostrado disminuir la adquisición de masa ósea por diversos mecanismos.

En cuanto al **ejercicio físico**, este ha demostrado favorecer la resistencia del hueso y mejorar el contenido mineral óseo en múltiples estudios, siendo el ejercicio de carga (correr, saltar...) el que más beneficioso resulta en este sentido⁷.

Otro punto a tener en cuenta es la **exposición solar**. Los rayos ultravioletas facilitan la transformación de la provitamina D de la piel en su forma activa, sin embargo, la acción de dicha radiación está influenciada por diversos factores: superficie cutánea expuesta al sol, grado de pigmentación de la piel, masa corporal, latitud, estación, polución ambiental, etc. Por ello, es difícil emitir recomendaciones generales para la prevención de la osteoporosis, ya que además los rayos solares también entrañan potenciales riesgos. A este respecto, el mayor consenso alcanzado hasta el momento recomienda una exposición moderada (a nivel de cara y extremidades) de 5-10 min, 2-3 veces por semana⁸.

Diversos **fármacos** pueden influir también en el hueso, entre ellos, los **corticoides** son los más utilizados en Pediatría. Estos fármacos presentan efectos deletéreos a nivel óseo, de forma que hasta a dosis bajas, e incluso los que se administran por vía inhalatoria, pueden interferir con la mineralización. Por ello, se recomienda siempre mantener el tratamiento el mínimo tiempo posible y acompañado de suplementación con calcio y vitamina D en aquellos pacientes que vayan a recibirlos a dosis iguales o superiores a 5 mg/día de prednisona durante 3 meses o más⁹.

En cuanto a la posibilidad de algún **tratamiento farmacológico preventivo** en el niño, los estudios sobre el papel protector de los bisfosfonatos en la osteoporosis infantil son muy escasos. Sin embargo, el Grupo de Trabajo de Osteogénesis Imperfecta y Osteoporosis Infantil de la Sociedad Española de Pediatría defiende que podrían ser utilizados en pacientes con baja DMO en pubertad temprana (Tanner 2) en dos situaciones:

- Si persisten los factores de riesgo y el *Z-score* es inferior a -2,5 con tendencia descendente en dos determinaciones separadas al menos por un año.
- En ausencia de factores de riesgo, si el *Z-score* es inferior a -3 con tendencia descendente en dos determinaciones separadas al menos por un año¹⁰.

8. TRATAMIENTO

El abordaje de la osteoporosis infantil secundaria debe ser multidisciplinar, implicando a rehabilitadores, nutricionistas, reumatólogos y endocrinólogos, entre otros¹.

En general, todas las medidas preventivas mencionadas anteriormente se deben optimizar en el niño afecto de osteoporosis secundaria, pudiendo ser efectivas en casos leves, sin embargo, con frecuencia resultan insuficientes¹. Es por esto, y ante los alentadores resultados obtenidos en osteoporosis del adulto y osteogénesis imperfecta, por lo que los bisfosfonatos son cada vez más utilizados en osteoporosis infantil secundaria¹¹.

Los bisfosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato, que se unen al hueso a través de una de sus cadenas y al osteoclasto a través de la otra, inhibiendo la resorción ósea. Se concentran selectivamente en el esqueleto, en lugares con alta tasa de remodelado y, a esos niveles, reducen la resorción ósea y aumentan la DMO, manteniendo e incluso mejorando las propiedades estructurales y materiales del hueso¹¹.

Son fármacos hidrofílicos con una baja absorción intestinal (<1%) y un elevado volumen de distribución y se excretan por orina, por lo que su dosis debe ajustarse en función del filtrado glomerular. Se eliminan muy lentamente del tejido óseo, manteniéndose en el organismo años tras la administración¹¹.

8.1. Indicaciones de los bisfosfonatos

Existen en la actualidad múltiples estudios sobre el uso de los bisfosfonatos en osteoporosis secundaria en la edad pediátrica, sin embargo, son escasos los ensayos controlados, y los trabajos existentes son muy heterogéneos, por lo que es difícil extraer conclusiones. Aunque en general los resultados preliminares son positivos y hay un buen perfil de seguridad a corto plazo, hasta hace unos años su uso se reducía al contexto de **ensayos clínicos pediátricos** y a casos graves donde la fragilidad ósea tenía una

repercusión significativa en la calidad de vida del paciente¹¹.

Sin embargo, cada vez son más los datos acumulados sobre la seguridad a medio/largo plazo de estos fármacos³, de tal forma que, en el último consenso sobre el uso de los bisfosfonatos en niños y adolescentes, se recomienda considerarlos siempre que cumplan criterios de osteoporosis^{10,12}.

8.2. Tipos de bisfosfonatos

En la actualidad existen tres generaciones de bisfosfonatos, que han ido aumentando progresivamente su potencia antirresortiva. Los de segunda y tercera generación son los de uso más frecuente en Pediatría, algunos se administran por vía oral y otros de forma intravenosa³. Los primeros son ampliamente utilizados en osteoporosis del adulto; también algunos estudios han demostrado aumento de la DMO y disminución del riesgo de fractura con bisfosfonatos orales en osteogénesis imperfecta. Sin embargo, no han demostrado potencia suficiente para inducir la remodelación tras una fractura vertebral, como se ha observado con los de administración intravenosa¹². Por esta razón, actualmente se recomienda usar los **bisfosfonatos orales** únicamente en pacientes con formas leves de osteoporosis, sin fracturas vertebrales o cuando la vía intravenosa esté contraindicada por alguna razón³. Además, no deben administrarse en pacientes con factores de riesgo de esofagitis como el reflujo gastroesofágico o la hernia de hiato ni en pacientes que por alguna circunstancia no puedan realizar las recomendaciones básicas para prevenirla (ver apartado de efectos secundarios).

Entre los bisfosfonatos orales, el alendronato es el más utilizado en niños. En cuanto a los

de administración intravenosa, es el pamidronato con el que se tiene mayor experiencia, sin embargo, en los últimos años el empleo del zoledronato es cada vez más generalizado por la comodidad de su posología.

Las dosis e intervalos de administración se recogen en la **Tabla 5**³.

8.3. Efectos secundarios de los bisfosfonatos

Aunque en general son bien tolerados en niños, en el caso de los bisfosfonatos intravenosos no es infrecuente la aparición de un **síndrome pseudogripal** con fiebre, malestar, náuseas, diarrea y mialgias generalizadas al inicio del tratamiento. Estos síntomas suelen aparecer entre el primer y el tercer día de tratamiento, duran únicamente unos días y raramente recurren en dosis sucesivas¹¹.

La **hipocalcemia** es otro efecto adverso relativamente frecuente; habitualmente es asintomática, pero en algunos casos se han descrito arritmias, laringoespasma y tetania en relación con la misma en niños tratados con bisfosfonatos. También se han observado **hipofosforemia e hipomagnesemia** asintomáticas, aunque con menor frecuencia¹¹. Para reducir el riesgo de estos déficits, debemos asegurar unos niveles adecuados de vitamina D y un adecuado aporte de calcio antes de iniciar el tratamiento; también puede ser de ayuda iniciar el tratamiento con menos dosis en el caso de los bisfosfonatos más potentes, como es el zoledronato¹¹.

Uno de los riesgos potenciales de los bisfosfonatos en niños es la **esofagitis**, fundamentalmente con los compuestos orales. Este riesgo puede ser minimizado tomando ciertas precauciones: deben tomarse en ayunas, tragando el

Tabla 5. Dosificación de los bisfosfonatos más frecuentemente utilizados en Pediatría

Fármaco	Administración	Dosis
Pamidronato (2.ª generación)	Intravenosa (diluir en 100-250 ml de SSF; en 3-4 horas)	<1 año: 0,5 mg/kg cada 2 meses 1-2 años: 0,25-0,5 mg/kg/día 3 días cada 3 meses 2-3 años: 0,375-0,75 mg/kg/día 3 días cada 3 meses. >3 años: 0,5-1 mg/kg/día 3 días cada 4 meses Dosis máxima: 60 mg/dosis; 11,5 mg/kg/año
Neridronato (3.ª generación)	Intravenoso (diluir en 200-250 ml de SSF; en 3 horas)	1-2 mg/kg/día, cada 3-4 meses
Zoledronato (3.ª generación)	Intravenoso (diluir en 50 ml de SSF; en 30-45 minutos)	0,0125-0,05 mg/kg, cada 6-12 meses (dosis máxima 4 mg)
Alendronato (2.ª generación)	Oral	35 mg/semana (<40 kg); 70 mg/semana (>40 kg) 5 mg/día (<40 kg); 10 mg/día (>40 kg)
Risendronato (3.ª generación)	Oral	15 mg/semana (<40 kg); 30 mg/sem (>40 kg)

SSF: suero salino fisiológico.

comprimido sin masticar junto con un vaso de agua, no tomar nada en los 30 min posteriores a su ingesta y mantener, durante ese tiempo, una posición erguida.

Otros efectos adversos observados en adultos como **uveítis, trombopenia o úlceras orales o esofágicas y osteonecrosis de mandíbula** no se han observado en Pediatría; aun así es prudente realizar una revisión odontológica antes y durante la terapia con bisfosfonatos en niños con una pobre salud dental¹¹. Por otra parte, se han comunicado casos de **osteopetrosis y fracturas atípicas** en niños, pero siempre en relación con exposición a dosis muy superiores a las recomendadas de forma continuada. También hay casos en la literatura médica de **retraso en la formación del callo de fractura tras osteotomías**, aunque no en fracturas no quirúrgicas. Es por esto por lo que parece prudente, aunque su beneficio no esté científicamente probado, suspender el tratamiento con bisfosfonatos de 3 a 4 meses antes de cualquier osteotomía electiva y reiniciarlo únicamente cuando el callo esté formado¹⁴. Se han dado casos de **nefrocalcinosis**, al parecer en relación con la suplementación sistemática con vitamina D, planteando la duda de si esta suplementación debe realizarse en todos los pacientes en tratamiento con bisfosfonatos, o si debemos suplementar únicamente a los pacientes con hipovitaminosis D.

En cuanto a los **efectos teratogénos** observados en ratas, hasta la fecha no hay datos que apoyen que esto ocurra en humanos, en los que únicamente se ha observado un incremento de la incidencia de hipocalcemia asintomática en los primeros días de vida, recomendándose la monitorización de la calcemia de los recién nacidos de madres tratadas con bisfosfonatos antes o durante el embarazo¹⁵.

8.4. Monitorización de la respuesta

En la práctica clínica diaria, no existen criterios validados disponibles para definir la respuesta clínica a los bisfosfonatos, sin embargo, se han propuesto algunas variables con este fin:

- Clínica: en los pacientes sintomáticos, el tratamiento habitualmente resuelve el dolor en 2-6 semanas cuando es efectivo.
- Radiológica: en caso de fracturas vertebrales, se pueden observar datos de remodelado vertebral en la radiografía simple unos meses tras el inicio del tratamiento.
- Además, si el tratamiento está siendo efectivo, observaremos cómo se restaura la trayectoria del Z-score de DMO medido mediante DXA, que se recomienda repetir de forma anual (no menos de 6 meses).
- Analítica: los llamados marcadores del metabolismo óseo son sustancias liberadas a la circulación durante los procesos de formación o resorción del hueso, que reflejan la actividad metabólica ósea en un momento puntual. En adultos se han utilizado para monitorizar el cumplimiento y la respuesta terapéutica a los bisfosfonatos, sin embargo, su interpretación en Pediatría es muy compleja, ya que no existen marcadores específicos del modelado y remodelado, y en la actualidad no pueden utilizarse para guiar el tratamiento³.

8.5. Duración

La duración óptima del tratamiento no está clara y actualmente se basa en recomendaciones de expertos. Si bien algunos apoyan no mantener el tratamiento más de dos años, salvo que

persistan fracturas¹², otros autores defienden que se debe suspender el tratamiento únicamente cuando no se hayan producido fracturas en el último año y el *Z-score* sea superior a -2^{10} .

8.6. Otras alternativas terapéuticas

El desarrollo del conocimiento de la biología del hueso, especialmente en lo concerniente a la red de señales entre osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, ha llevado al reconocimiento de nuevas dianas terapéuticas, y por tanto a la formulación de nuevos agentes para el tratamiento de la osteoporosis¹⁶. Entre estos, el denosumab, un anticuerpo monoclonal antagonista del ligando del receptor activador nuclear kappa B (RANKL), tiene ya indicación en la osteoporosis del adulto, ha sido utilizado con éxito en osteogénesis imperfecta tipo VI en niños y existen algunos casos publicados de osteoporosis infantil secundaria con buenos resultados. Existen también otros anticuerpos monoclonales (bloszumab, romosozumab...) que actualmente están en estudio en adultos¹⁶. Todos ellos podrían constituir alternativas futuras de tratamiento en osteoporosis infantil secundaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Díaz Cordoves-Rego G, Urda Cardona AL. Advances in the treatment of secondary osteoporosis. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81:399 e1-7.
- The International Society for Clinical Densitometry: 2019 Official Position Pediatric. En: The International Society for Clinical Densitometry [en línea] [consultado el 16/07/2020]. Disponible en: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-pediatric/>
- Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric Osteoporosis: Diagnosis and Treatment Considerations. *Drugs*. 2017;77:679-95.
- Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int*. 2016;27:2147-79.
- Di Iorgi N, Maruca K, Patti G, Mora S. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:477-98.
- Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122:1142-52.
- Herrmann D, Pohlmann H, Gianfagna F, Konstabel K, Lissner L, Marild S, *et al*. Association between bone stiffness and nutritional biomarkers combined with weight-bearing exercise, physical activity, and sedentary time in preadolescent children. A case-control study. *Bone*. 2015;78:142-9.
- Hedges T, Scriven A. Sun safety: what are the health messages? *J R Soc Promot Heal*. 2008;128:164-9.
- Hillman LS, Cassidy JT, Chanetsa F, Hewett JE, Higgins BJ, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3255-63.
- Galindo Zavala R, Bou Torrent R, Magallares López B, *et al*. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):20.
- Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:400-9.

12. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, Rodda CP, Tham E, Siafarikas A, *et al.* Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2018; 54:223-33.
13. 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;39:901-6.
14. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1779-86.
15. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30:1146-8.
16. Cairoli E, Zhukouskaya V V, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Perspectives on osteoporosis therapies. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:303-11.