

TRATAMIENTO PEDIÁTRICO DE LA OSTEÓGENESIS IMPERFECTA SEVERA.

Montreal, Canadá.

En niños con osteogénesis imperfecta severa, la administración cíclica de pamidronato por vía intravenosa reduce la resorción ósea y aumenta la densidad mineral ósea

[The New England Journal of Medicine 339(14):947-952, Oct 1998]

Institución/es participante/s en la investigación:

Genetics Unit, Shriners Hospital for Children, y Departments of Surgery and Pediatrics, McGill University, Montreal, Canadá.

Autor/es:

Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H y colaboradores.

Título original:

[Cyclic Administration of Pamidronate in Children with Severe Osteogenesis Imperfecta]

Título original en castellano:

Administración Cíclica de Pamidronato en Niños con Osteogénesis Imperfecta Severa.

La Osteogénesis imperfecta o «enfermedad de los huesos frágiles» (OI), comentan los autores, es un trastorno hereditario caracterizado por reducciones en la producción de colágeno de tipo I o presencia de síntesis de colágeno anormal, como resultado de mutaciones en los genes que codifican el colágeno normal de tipo I.

La severidad clínica de su expresión es ampliamente variable: la forma leve (tipo I) se caracteriza por presencia ocasional de fracturas antes de la pubertad, con estatura normal y mínimo grado de deformidad. La forma más severa (tipo II) presenta fracturas intrauterinas que pueden ocasionar insuficiencia pulmonar y muerte perinatal. En la OI tipo III, hay una elevada frecuencia de fracturas que producen deformidades severas y estatura disminuida; en la de tipo IV, las deformidades y el enanismo son menos severos.

En la mayoría de los niños con OI tipo III o tipo IV, señalan, la alteración es progresiva, con deformidad creciente de los miembros y de la columna, dependencia de otras personas para la deambulación y dolor crónico. Se han utilizado diversos compuestos (incluyendo esteroides anabólicos, fluoruro y calcitonina) para incrementar la masa ósea y disminuir el riesgo de fractura; ninguno de ellos ha inducido mejorías sostenidas. Los bisfosfonatos, indican, son potentes inhibidores de la resorción ósea y producen efectos beneficiosos en niños con OI.

El presente trabajo evalúa los efectos del tratamiento con estos agentes en niños con OI severa. Se incluyeron 30 niños de edades comprendidas entre 3 y 16 años, con OI severa (tipos III y IV) y osteopenia grave; 27 de ellos presentaban una estatura inferior a la normal para su edad (estaban por debajo del tercer percentilo para la altura), y todos excepto 5 de ellos tenían restricciones moderadas a severas en la deambulación. Con un protocolo de observación no controlado, estos pacientes recibieron dosis intravenosas promedio de 6.8 ± 1.1 mg/kg de peso corporal de pamidronato disódico (diluido en solución salina y administrado en infusión lenta), a intervalos de 4-6 meses, durante 1.3 a 5.0 años. La ingesta diaria de calcio fue regularmente evaluada, y se mantuvo entre 800-1000 mg/d, mediante dieta y suplementos; el consumo diario de vitamina D fue de 400 UI/d o superior.

Durante el tratamiento, apuntan, todos los pacientes fueron periódicamente sometidos a evaluaciones clínicas, determinaciones de los marcadores bioquímicos de recambio óseo y de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar, y evaluación de las modificaciones radiológicas. Antes del tratamiento, todos los niños presentaban concentraciones séricas normales de calcio y fósforo. Luego de cada ciclo de infusión, se registraron reducciones transitorias (2-4 semanas) de la calcemia (promedio: 12%) y la fosfatemia (23%). En el transcurso de un lapso de 3 a 4 meses, hubo disminuciones más sostenidas de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (14%), calciuria (66%) y excreción urinaria de N-telopéptido de colágeno de tipo I (43%). Durante el tratamiento, destacan, se

observaron reducciones constantes de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (13% anual; $p < 0.001$) y excreción urinaria de N-telopéptido de colágeno tipo I (26% anual; $p < 0.001$).

Todos los niños evidenciaban valores bajos de DMO en la columna lumbar (intervalo del puntaje z, -3.3 a -7.8). Durante el tratamiento, la DMO promedio aumentó sustancialmente (41.9% anual), y el puntaje z promedio mejoró de -5.3 a -3.4 ($p < 0.001$); los puntajes z de 3 de los pacientes alcanzaron valores normales. No hubo diferencias significativas entre varones y niñas, o entre prepúberes y postpúberes. Paralelamente a las modificaciones de la DMO, indican, el área promedio de la L1 a L4 vértebra lumbar aumentó en forma marcada, de 21.8 a 29.2 cm². En sucesivas evaluaciones radiológicas de la columna torácica y lumbar, no se observaron nuevas fracturas vertebrales por aplastamiento; por el contrario, se evidenció un aumento de la altura de las vértebras con el transcurso del tiempo (aumento del área vertebral). Se observó la aparición de líneas densas características bajo las placas de crecimiento, especialmente en los huesos de la zona rotuliana, y en el sector distal del antebrazo, así como en las vértebras y en la zona de las crestas ilíacas. Los espacios regulares entre estas líneas correspondieron a los intervalos entre los ciclos de tratamiento, lo cual demuestra el crecimiento continuo del tejido óseo durante la terapia.

Antes del tratamiento, 10 niños prepúberes crecieron un promedio de 4.4 cm anuales. Durante la terapia, este ritmo se mantuvo (5.7 cm). En 11 niños púberes, el índice de crecimiento previo al tratamiento fue de 2.2 cm, y aumentó levemente hasta 4.9 cm (0.11). La respuesta más temprana al tratamiento con pamidronato, apuntan, fue una marcada reducción del dolor óseo crónico, que se manifestó entre 1 y 6 semanas después de iniciada la terapia. La incidencia de fracturas disminuyó de 2.3 anuales (antes del tratamiento) a 0.6 anuales (durante la terapia). No hubo demoras manifiestas en la curación de las fracturas durante el tratamiento. En 26 de los niños, la temperatura corporal aumentó en el segundo día del ciclo de infusión, lo cual se acompañó en algunos casos de lumbalgia y dolor de los miembros; esta «reacción de la fase aguda» pudo ser controlada con de acetaminofeno y no reapareció en ciclos posteriores. Ninguno de los pacientes presentó hipocalcemia sintomática ni disfunción renal durante el tratamiento. Los autores concluyen que, en niños con OI severa, la administración intravenosa cíclica de pamidronato mejora los resultados clínicos, reduciendo la resorción ósea y aumentando la masa ósea.