AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS INFANTIL

Dra. Rocío Galindo Zavala
Unidad Reumatología Pediatrica
UGC Pediatría
Hospital Materno Infantil de Málaga

10º CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
SERPE 2013
GRANADA
14 al 16 de noviembre 2013

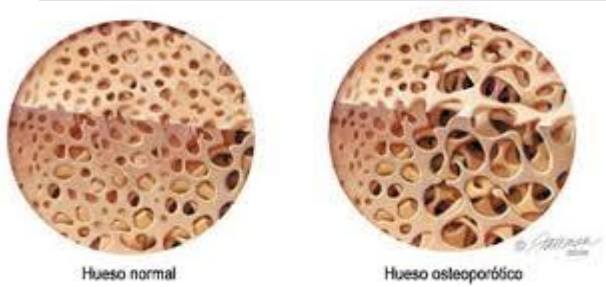
CONCEPTOS BÁSICOS

¿Qué es la osteoporosis?

Disminución de la masa ósea

+

Alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo



Incremento de la fragilidad ósea

Riesgo elevado de presentar fracturas.

Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94: 646-650.

CONCEPTOS BÁSICOS

¿Cómo diagnosticamos la osteoporosis?

Osteoporosis:
DMO < -2,5 DE del pico de masa ósea para su sexo.

T-score

Osteopenia:
DMO entre -1 y -2,5 desviaciones estándar (DE) del pico de masa ósea para su sexo (máximo valor de masa ósea alcanzado en la mujer/varón joven).

Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Min Research 1994; 9: 1137-1141.

¿Cómo definir la osteoporosis en el niño ?

Z-score

Número de desviaciones estándar que se aleja la DMO o el CMO de un paciente de la DMO/CMO de los controles sanos de su edad y sexo

$$\frac{\text{DMO paciente} - \text{DMO media del grupo control}}{\text{Desviación estándar del grupo control}}$$

No hay estudios en niños que correlacionen un Z-score de DMO determinado con el riesgo de fractura

¿Cómo definir la osteoporosis en el niño ?

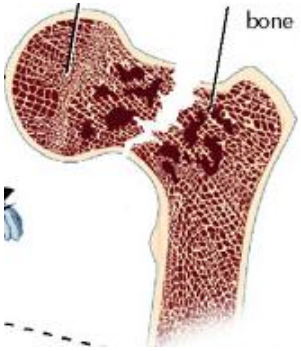
Z- score (DMO o CMO) < -2 asociado a una fractura clínicamente significativa

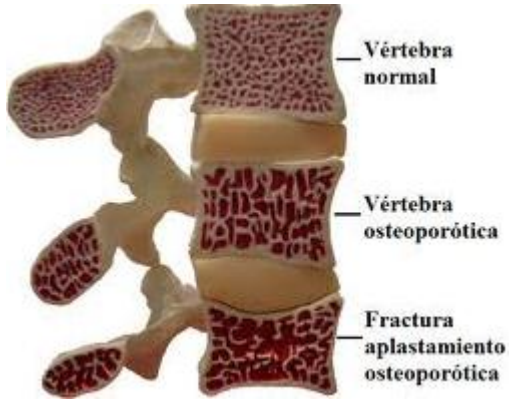
FRACTURA CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA:

-Una fractura de huesos largos de extremidades inferiores.

-Una fractura de compresión vertebral

-Dos o más fracturas de huesos largos de extremidades superiores







Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. J Clin Densitom 2008;11:6-21.

CONCEPTOS BÁSICOS

¿Cómo definir la osteoporosis en el niño ?

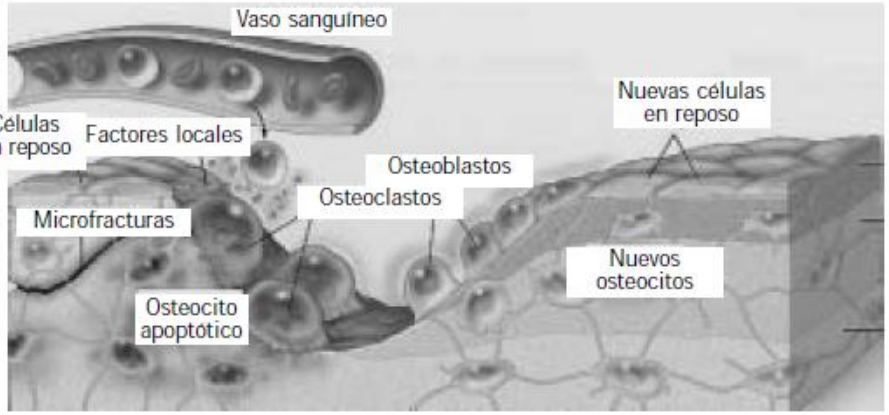
Baja DMO/CMO para la edad cronológica

Z- score (DMO o CMO) < -2 sin que exista una fractura clínicamente significativa

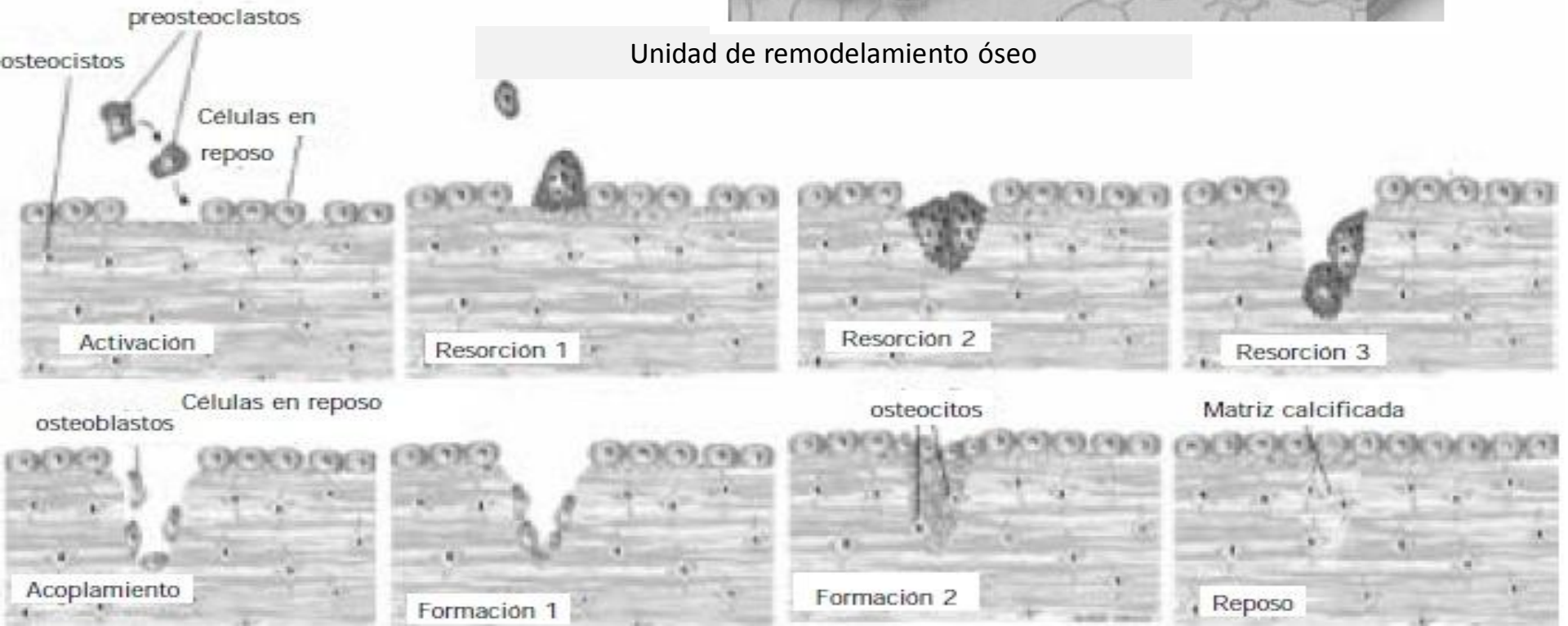
Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. J Clin Densitom 2008;11:6-21.

FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO ÓSEO

ADULTOS Y NIÑOS



Unidad de remodelamiento óseo



FISIOLOGÍA DEL METABOLISMO ÓSEO

Testosterona

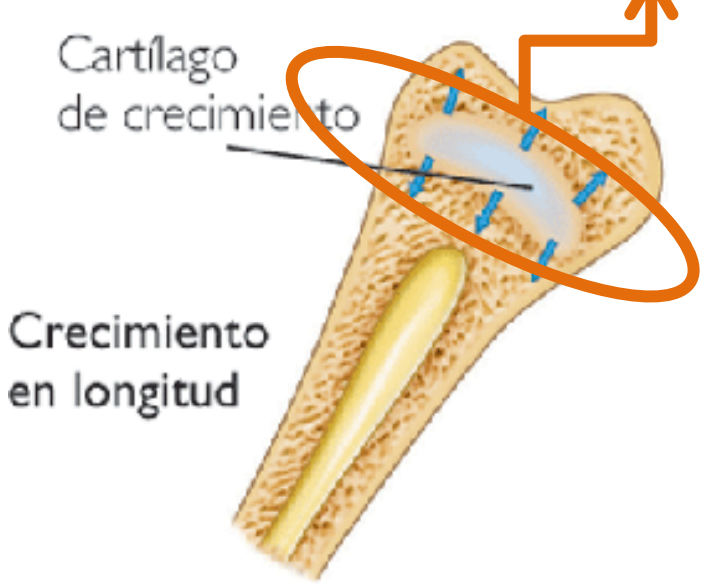
IGF-I

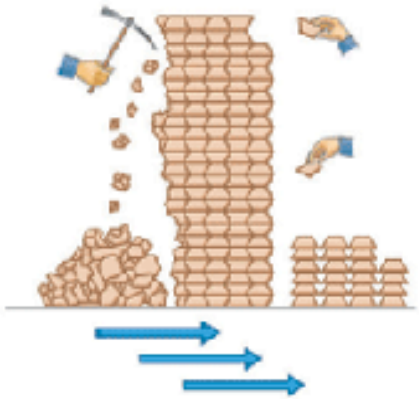
Tiroxina

GH

Fisis
Crecimiento óseo

Estrógenos





Crecimiento en grosor

OPCIONES TERAPEÚTICAS

No farmacológicas

Control enfermedad de base
Minimizar tratamientos que favorecen la resorción ósea
Exposición solar
Ejercicio que soporta peso
Nutrición adecuada
Suplementación con calcio
Suplementación con vitamina D







Farmacológicas

Bifosfonatos



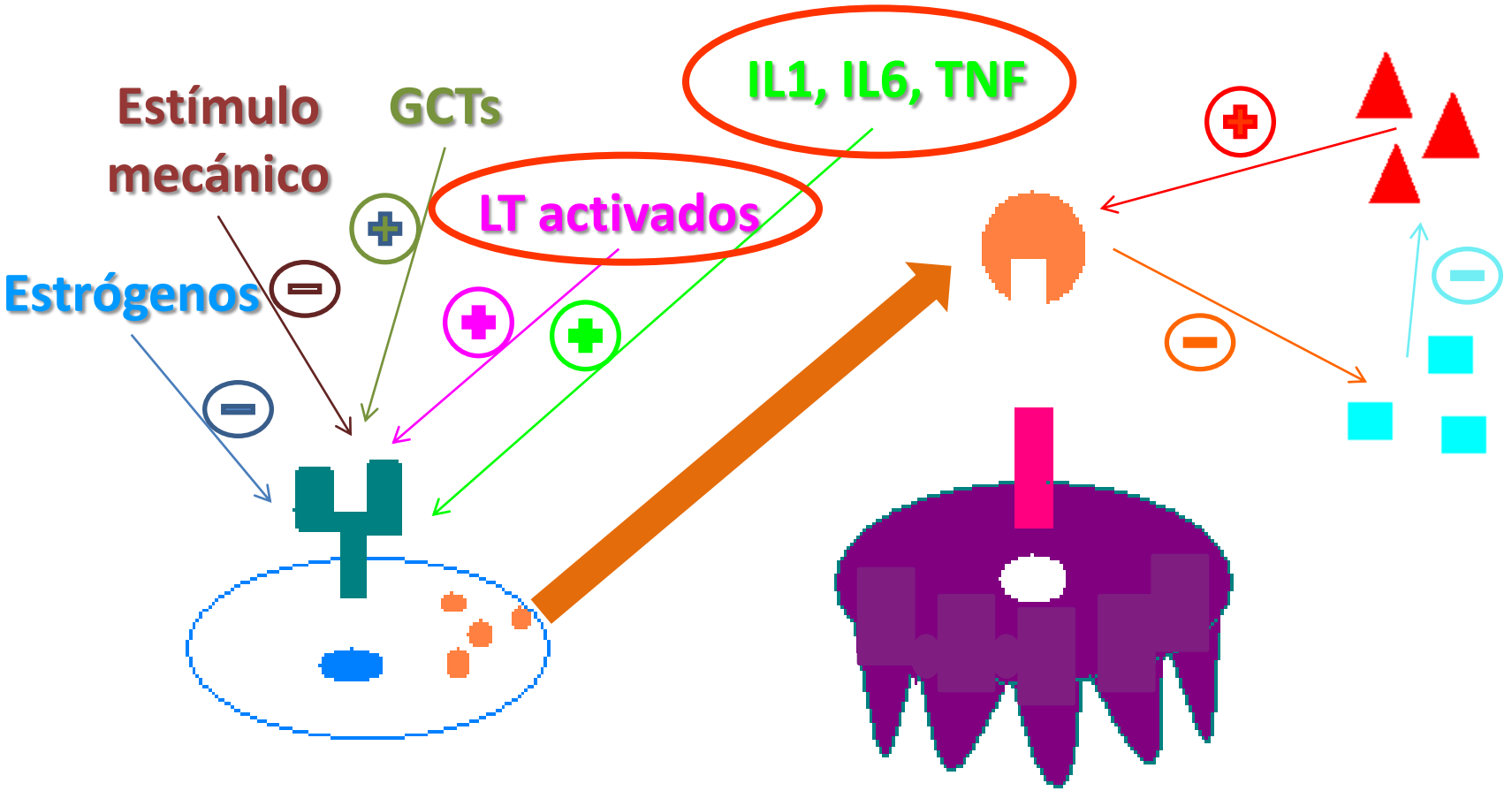






OPCIONES TERAPEÚTICAS

Control de la enfermedad de base



RANK-L OPG RANK WPSP DKK-1

Control de la enfermedad de base

ORIGINAL ARTICLE

Inflammation Is The Main Determinant of Low Bone Mineral Density in Pediatric Inflammatory Bowel Disease

(*Inflamm Bowel Dis 2007;13:416–423*)

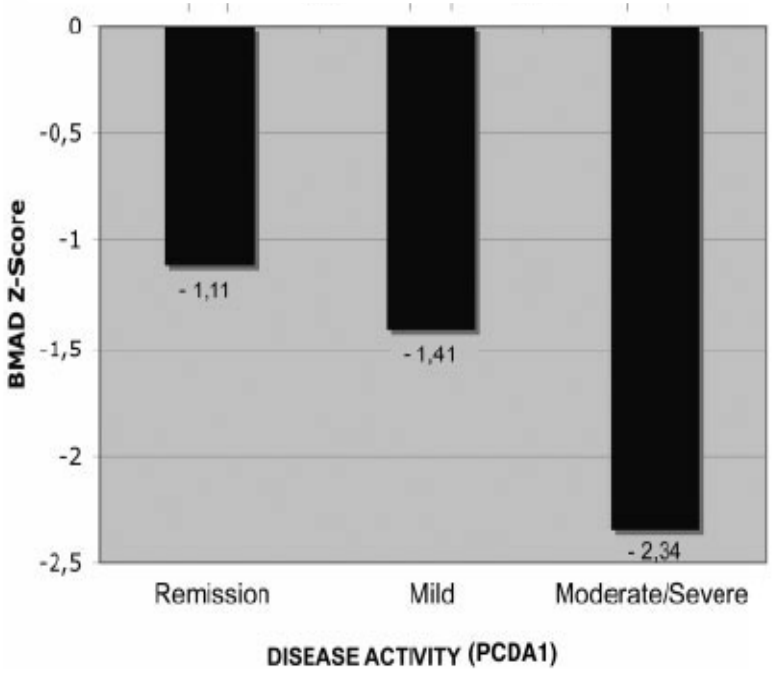


FIGURE 1. Correlation between disease activity and BMAD in patients with CD.

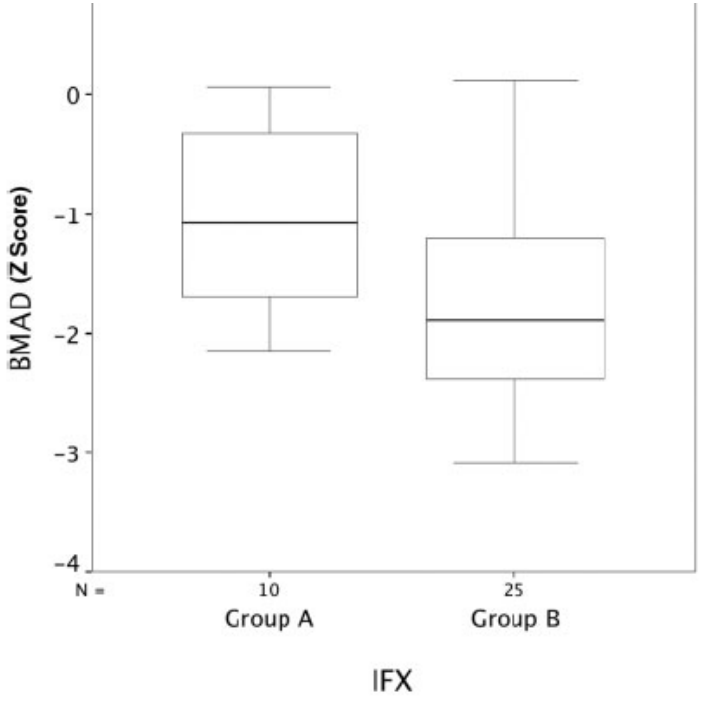


FIGURE 3. Effect of infliximab on bone mineral density.

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Control de la enfermedad de base

ORIGINAL ARTICLE

Inflammation Is The Main Determinant of Low Bone Mineral Density in Pediatric Inflammatory Bowel Disease

Massimiliano Paganelli, MD; Carlina Albanese, MD†; Osvaldo Borrelli, MD*; Fortunata Civitelli, MD*; Nicoletta Canitano, MD‡; Franca Viola, MD*; Roberto Passariello, MD†; and Salvatore Cucchiara, MD**

TABLE 4. Corticosteroids and Bone Density at Enrollment

	CD			UC		
	Steroids	No Steroids	*P*	Steroids	No Steroids	*P*
aBMD (chronological age)*	−2.1 ± 0.8	−1.6 ± 0.8	ns	−1.7 ± 1.1	−1.1 ± 1.1	ns
aBMD (bone age)*	−1 ± 0.7	−1.1 ± 1.1	ns	−1.4 ± 1.1	−1 ± 0.6	ns
BMAD*	−1.5 ± 0.9	−1.6 ± 0.9	ns	−2.2 ± 1.6	−1.3 ± 0.8	ns

*Mean Z score ± SD.

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Control de la enfermedad de base

ORIGINAL ARTICLE

Inflammation Is The Main Determinant of Low Bone Mineral Density in Pediatric Inflammatory Bowel Disease

Massimiliano Paganelli, MD; Carlina Albanese, MD†; Osvaldo Borrelli, MD*; Fortunata Civitelli, MD*; Nicoletta Canitano, MD‡; Franca Viola, MD*; Roberto Passariello, MD†; and Salvatore Cucchiara, MD**

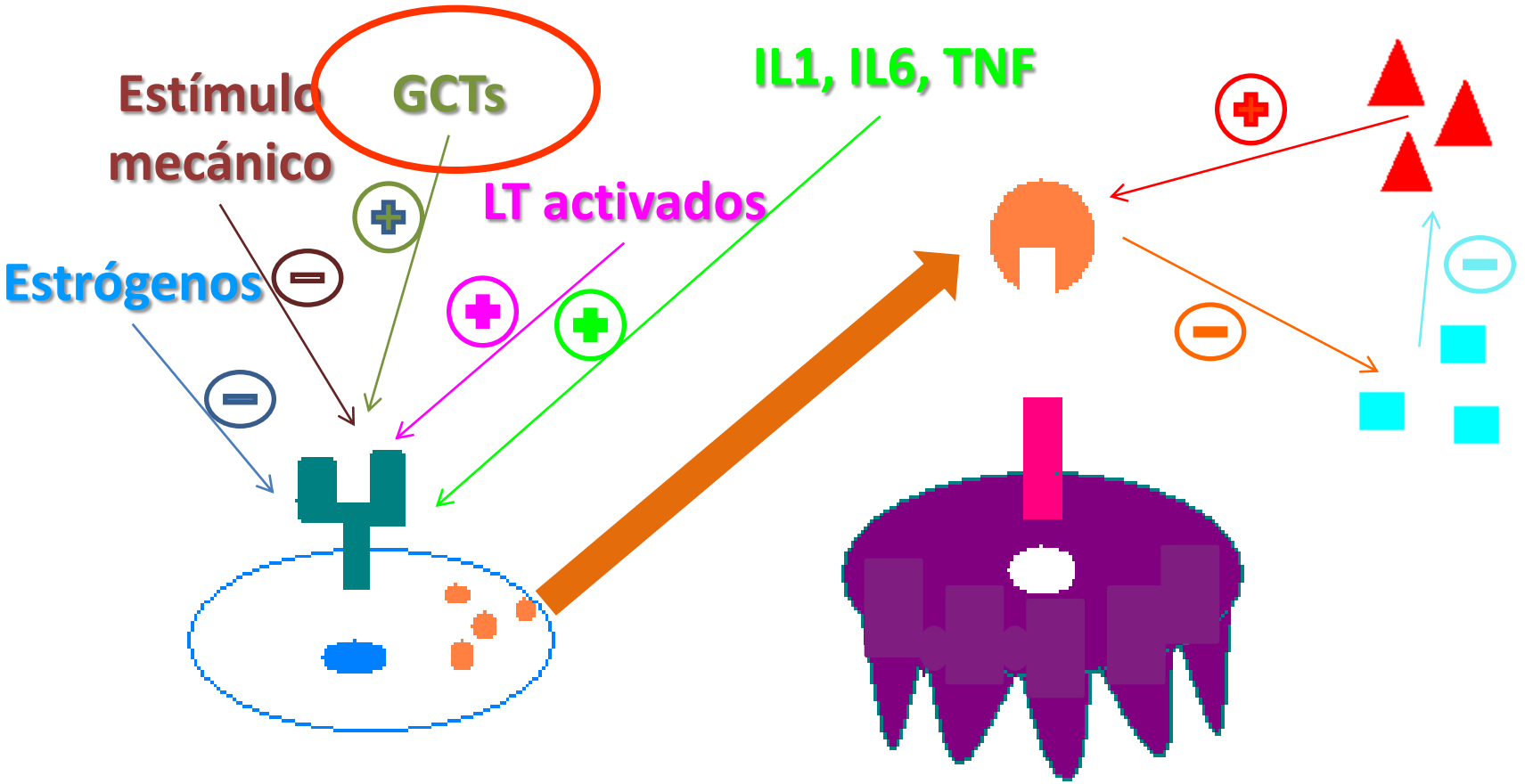
CONCLUSIONES:

En niños con enfermedad inflamatoria intestinal, la inflamación es un determinante fundamental de la pérdida ósea.

Los corticoides parecen ser una variable menos importante

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Optimización del tratamiento



RANK-L OPG RANK WPSP DKK-1

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Optimización del tratamiento

Scand J Rheumatol 2010;39:219–222

Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls

H Hämäläinen[1,2], M Arkela-Kautiainen[1,3], H Kautiainen[1], J Haapasaari[1], M Leirisalo-Repo[2]

[1]Rheumatism Foundation Hospital, Heinola, [2]Helsinki University Central Hospital, Helsinki, and [3]Central Finland Central Hospital, Jyväskylä, Finland

Table 2. Regression analysis of bone mineral content (BMC) in femoral neck and lumbar spine in 116 patients with JIA.

	Female	p-value	Male	p-value
Femoral neck				
Age at diagnosis, years	0.00 (–0.03 to 0.03)	0.96	0.01 (–0.11 to 0.13)	0.83
HLA B27-positive	–0.04 (–0.29 to 0.21)	0.75	–0.10 (–1.02 to 0.81)	0.82
ANA-positive	–0.07 (–0.33 to 0.18)	0.57	–0.62 (–1.84 to 0.60)	0.30
ESR mean during the first year of disease	0.00 (–0.01 to 0.01)	0.64	–0.02 (–0.05 to 0.01)	0.24
Diagnosis (course type)		0.29		0.25
Oligoarthritis	Reference		Reference	
Extended oligoarthritis	–0.27 (–0.60 to 0.01)		2.01 (–0.49 to 4.65)	
Polyarthritis	–0.11 (–0.38 to 0.17)		0.14 (–1.32 to 1.59)	
DMARD use during the follow-up, years	0.01 (–0.01 to 0.03)	0.47	0.02 (–0.06 to 1.11)	0.57
Prednisolone use during the follow-up, years	–0.04 (–0.07 to –0.01)	0.019	–0.32 (–0.62 to –0.02)	0.039
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Weight, kg	0.03 (0.01 to 0.05)	<0.001	0.04 (0.01 to 0.07)	0.034
Constant	*–1.97*		*5.24*	
Lumbar spine				
Age at diagnosis, years	0.01 (–0.43 to 0.45)	0.97	0.61 (–0.83 to 2.05)	0.39
HLA B27-positive	3.03 (–0.58 to 6.64)	0.10	–3.08 (–14.03 to 7.87)	0.56
ANA-positive	–0.21 (–3.89 to 3.47)	0.91	–7.54 (–22.14 to 7.06)	0.30
ESR mean during the first year of disease	0.01 (–0.06 to 0.08)	0.77	0.12 (–0.27 to 0.52)	0.53
Diagnosis (course type)		0.86		0.38
Oligoarthritis	Reference		Reference	
Extended oligoarthritis	–1.30 (–6.20 to 3.60)		–24.44 (–40.86 to 11.96)	
Polyarthritis	–0.54 (–4.51 to 3.43)		2.24 (–15.00 to 19.47)	
DMARD use during the follow-up, years	0.04 (–0.27 to 0.35)	0.79	0.86 (–0.09 to 1.81)	0.075
Prednisolone use during the follow-up, years	–0.55 (–1.00 to –0.11)	0.016	–0.69 (–2.87 to 1.49)	0.52
Height, cm	0.55 (0.29 to 0.80)	<0.001	0.04 (–0.33 to 0.41)	0.84
Weight, kg	0.08 (–0.04 to 0.20)	0.17	0.19 (–0.20 to 0.58)	0.32
Constant	*–46.90*		*25.31*	

ANA, antinuclear antibody; DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug.

Optimización del tratamiento

Scand J Rheumatol 2010;39:219–222

Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls

H Hämäläinen[1,2], M Arkela-Kautiainen[1,3], H Kautiainen[1], J Haapasaari[1], M Leirisalo-Repo[2]

[1]Rheumatism Foundation Hospital, Heinola, [2]Helsinki University Central Hospital, Helsinki, and [3]Central Finland Central Hospital, Jyväskylä, Finland

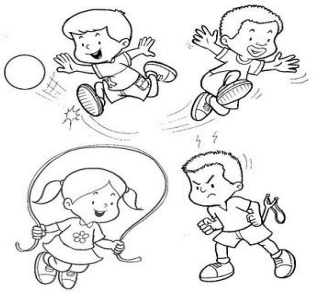
CONCLUSIÓN:

En pacientes con AIJ, el uso de corticoides y el peso parecen asociarse con un menor contenido mineral óseo.

OPCIONES TERAPEÚTICAS



Ejercicio que soporta peso



Original Article

EFFECTS OF WEIGHT-BEARING ACTIVITIES ON BONE MINERAL CONTENT AI DENSITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A META-ANALYSIS†

Michael Behringer, Dr. med. Dr. rer. nat.[1]*, Sebastian Gruetzner, M.Sc.[2], Molly McCourt, B.Sc.[3], Joachim Mester, Univ.-Prof. Dr. paed. Dr. h.c. mult.[4]

Los programas de ejercicio de carga estructurados son capaces de mejorar el CMO y la DMO durante el crecimiento, aunque el incremento es pequeño (BMC: ES: 0,17; CI:0,02-0.32; a DMO: ES: 0,26; IC: 0,02-0,49)

Intensidad del ejercicio

Aporte calcio/vitamina D

Estadío puberal

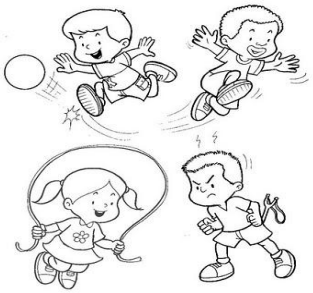
El aporte de calcio diario resultó ser el mejor predictor del incremento de CMO con el ejercicio

Los incrementos significativos en CMO en la infancia se observan fundamentalmente en el estadío prepuberal.

OPCIONES TERAPEÚTICAS



Ejercicio que soporta peso



Original Article

EFFECTS OF WEIGHT-BEARING ACTIVITIES ON BONE MINERAL CONTENT AND DENSITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A META-ANALYSIS†

Michael Behringer, Dr. med. Dr. rer. nat.[1]*, Sebastian Gruetzner, M.Sc.[2], Molly McCourt, B.Sc.[3], Joachim Mester, Univ.-Prof. Dr. paed. Dr. h.c. mult.[4]

La actividad física de carga en combinación con alto aporte de calcio diario debería recomendarse en niños prepuberales

OPCIONES TERAPEÚTICAS



Estado nutritivo

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

Weight Gain and Restoration of Menses as Predictors of Bone Mineral Density Change in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa-1

Madhusmita Misra, Rajani Prabhakaran, Karen K. Miller, Mark A. Goldstein, Diane Mickley, Laura Clauss, Patrice Lockhart, Jennalee Cord, David B. Herzog, Debra K. Katzman, and Anne Klibanski

J Clin Endocrinol Metab 93: 1231–1237, 2008

Methods: In a prospective observational study, lumbar and whole-body (WB) bone density was measured at 0, 6, and 12 months in 34 AN girls aged 12–18 yr and 33 controls. Using Ward's modification of the Molgaard approach, we determined measures of BMC for BA and BA for height at the lumbar spine and WB and also determined spine bone mineral apparent density and WB BMC adjusted for height.

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Estado nutritivo

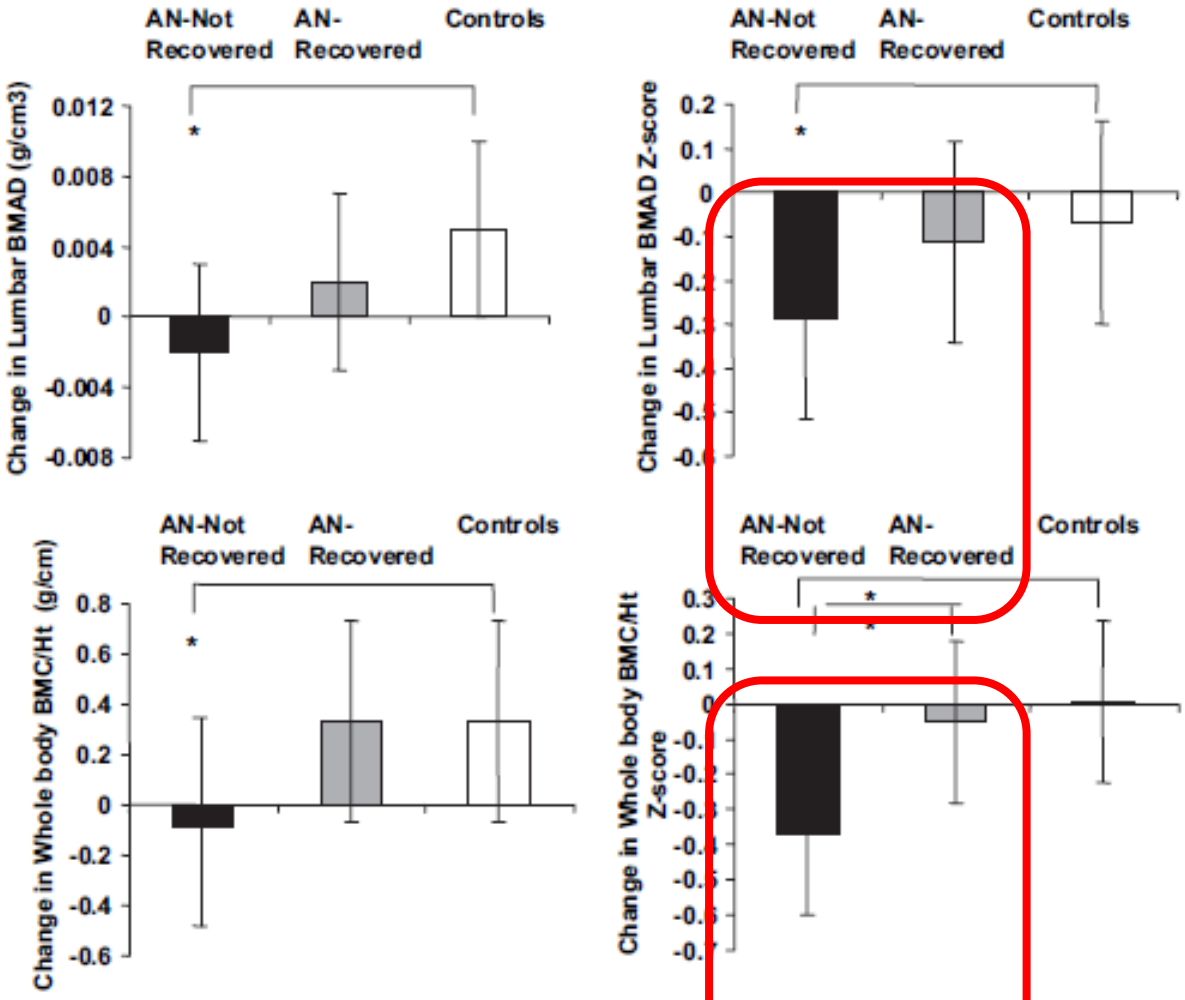


FIG. 1. Change in lumbar BMAD and WB BMC/Ht measures in AN-not recovered (*black bar*), AN-recovered (*gray bar*), and healthy adolescents (*white bar*). AN-not recovered continued to lose bone mass over the 1-yr follow-up period, and change in bone density measures was significantly lower in this group, compared with controls (Tukey-Kramer test for multiple comparisons). AN-recovered did not differ from controls for change in bone density parameters and differed significantly from AN-not recovered for change in whole body bone density Z-scores. *, $P < 0.05$.

OPCIONES TERAPEÚTICAS



Estado nutritivo

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

Weight Gain and Restoration of Menses as Predictors of Bone Mineral Density Change in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa-1

Madhusmita Misra, Rajani Prabhakaran, Karen K. Miller, Mark A. Goldstein, Diane Mickley, Laura Clauss, Patrice Lockhart, Jennalee Cord, David B. Herzog, Debra K. Katzman, and Anne Klibanski

J Clin Endocrinol Metab 93: 1231–1237, 2008

CONCLUSIÓN:

La **ganancia de peso**, junto con la recuperación de la menstruación, incluso a corto plazo, está asociada a la **estabilización de la densidad mineral ósea**

Suplementación con calcio/vitamina D

Múltiples estudios han señalado la importancia de un aporte adecuado de calcio para una correcta mineralización ósea:



Lee WT, Leung SS, Wang SH, Xu YC, Zeng WP, Lau J, et al. Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. Am J Clin Nutr 1994;60: 744-50.

Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EM. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in Gambian children accustomed to a low-calcium diet. Am J Clin Nutr 2000;71: 544-9.

Greene DA, Naughton GA. Calcium and vitamin-D supplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: a randomised controlled trial. Osteoporos Int 2011;22:489-98.





Nieves JW, Melsop K, Curtis M, Kelsey JL, Bachrach LK, Greendale G, et al. Nutritional factors that influence change in bone density and stress fracture risk among young female cross-country runners. PM R 2010;2:740-50.

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Suplementación con calcio

Calcium supplementation for improving bone mineral density in children (Review)

Winzenberg TM, Shaw KA, Fryer J, Jones G

El resultado de la suplementación con calcio sobre la DMO es escaso.

Efecto mayor en aquéllos individuos con bajo aporte de calcio en la dieta de forma basal

Los resultados **no respaldan la suplementación con calcio en niños sanos** de forma sistemática.

ESTOS RESULTADOS NO PUEDEN SER EXTRAPOLADOS A NIÑOS AFECTOS DE ENFERMEDADES QUE INFLUYEN SOBRE LA SALUD ÓSEA.



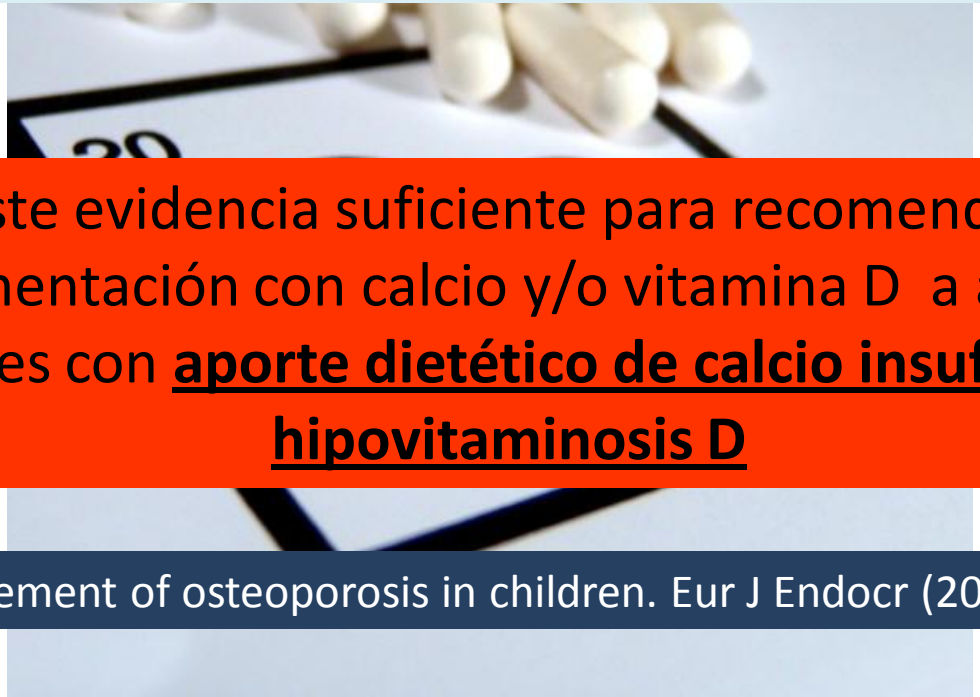
Shaw, NJ. Management of osteoporosis in children. Eur J Endocr (2008) 159: S33-S39

Suplementación con calcio

Calcium supplementation for improving bone mineral density in children (Review)

Winzenberg TM, Shaw KA, Fryer J, Jones G

No hay una **buena evidencia** en la práctica pediátrica de que la **suplementación con calcio y vitamina D** tengan un **efecto positivo** en los pacientes con **osteoporosis.**



Existe evidencia suficiente para recomendar la suplementación con calcio y/o vitamina D a aquéllos pacientes con **aporte dietético de calcio insuficiente o hipovitaminosis D**

Shaw, NJ. Management of osteoporosis in children. Eur J Endocr (2008) 159: S33-S39

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Suplementación con calcio/vitamina D

Calcio



EDAD	Cantidad Diaria Recomendada
1-3 años	700 mg
4-8 años	1000 mg
9-18 años	1300 mg

Niños sanos

IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.

Deberían ser necesarias suplementación con dosis más altas en niños con malabsorción o con medicaciones de alto riesgo

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Suplementación con calcio/vitamina D

Calcio



Es preferible optimizar el aporte de calcio a través de la **dieta** debido a la posibilidad de efectos adversos cardiovasculares y extraesqueléticos de la suplementación farmacológica

Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010;341:c3691.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Suplementación con calcio/vitamina D



Vitamina D



¿Niveles adecuados en edad pediátrica?

¿ > 30 ng/ml (75 nmol/l) ?

Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G.
Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis.
BMJ 2011;342:c7254.

> 20-30 ng/ml (50-75 nmol/l)

No efecto estadísticamente significativo de la suplementación con vitamina D sobre la DMO en jóvenes sanos con niveles **superiores a 20 ng/ml (50 nmol/l)**

Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children (Review). The Cochrane Library 2010; 10: 1-89

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Suplementación con calcio/vitamina D



Vitamina D_3



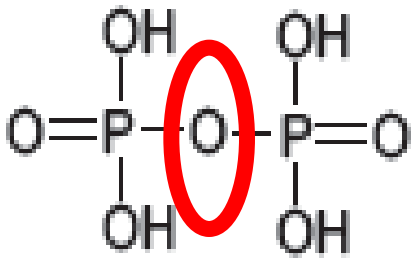
		Dosis diaria recomendada
Niño sano		400 UI/día
Niño en riesgo de OP sin hipovitaminosis D		400-1000 UI
Hipovitaminosis D		2000 UI /día 6 semanas
Hipovitaminosis D+	Malabsorción	
	Obesidad	4000-6000 UI/día 6 semanas
	Fármacos que aceleran catabolismo vit D	

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.

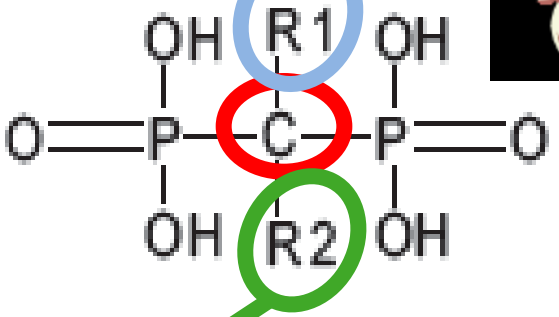
OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

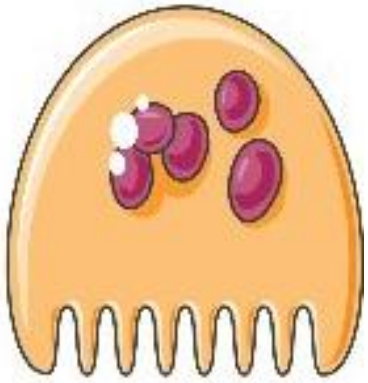




Pyrophosphate

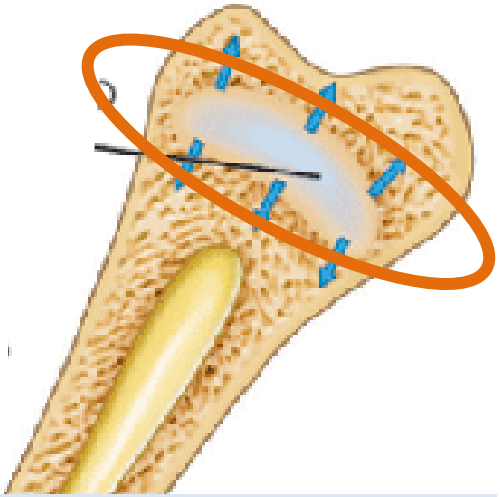


Bisphosphonate



OPCIONES TERAPEÚTICAS

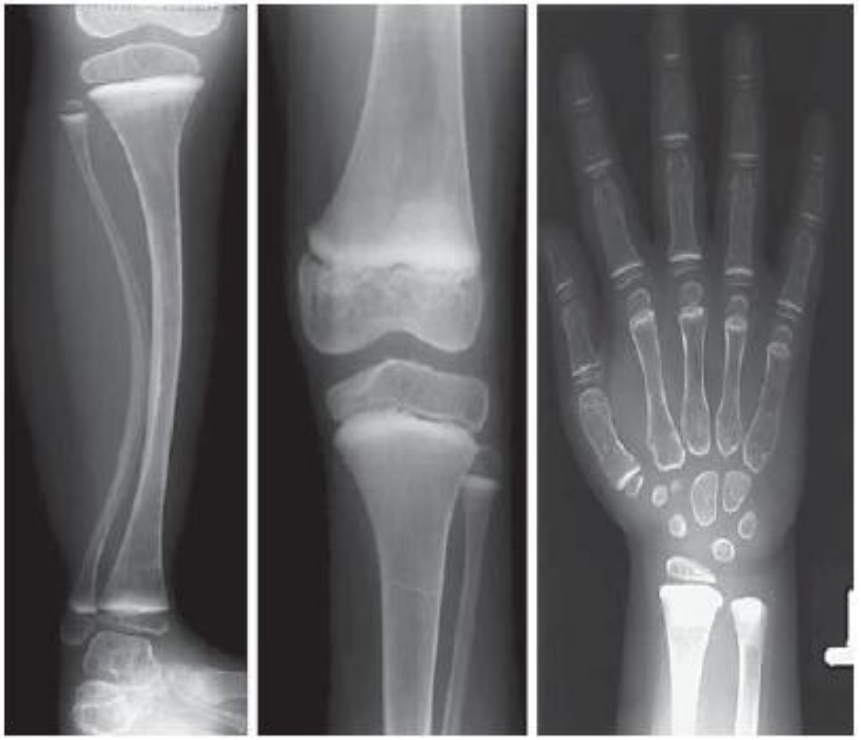
Bifosfonatos



Pamidronato trimestral



Alendronato semanal



OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

SPECIAL FEATURE

Clinical Review

Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis

Laura K. Bachrach and Leanne M. Ward

Stanford University School of Medicine (L.K.B.), Stanford, California 94305; and Pediatric Bone Health Clinical and Research Programs (L.M.W.), Children's Hospital of Eastern Ontario, University of Ottawa, Ottawa, Canada K1H 8L1

(*J Clin Endocrinol Metab* 94: 400–409, 2009)



HORMONE RESEARCH IN PÆDIATRICS

Horm Res Paediatr 2011;76(suppl 1):24–27
DOI: 10.1159/000329151

Published online: July 21, 2011

Bisphosphonate Therapy in Children with Secondary Osteoporosis

Socrates E. Papapoulos

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

THE COCHRANE COLLABORATION®

Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis (Review)

Ward L, Tricco A, Phuong PN, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D

Commentary

Bisphosphonates Use in Children

Clinical Pediatrics
51(11) 1011–1024
© The Author(s) 2012
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0009922812452118
http://cpj.sagepub.com
SAGE

Judith F. Sebestyen, MD[1], Tarak Srivastava, MD[1], and Uri S. Alon, MD[1]

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

- ✓ Escasez de ensayos controlados
- ✓ Heterogeneidad de los estudios.
- ✓ Efectos positivos preliminares
- ✓ Buen perfil de seguridad a corto plazo



Podría ser utilizado como tratamiento compasivo en casos graves con pruebas clínicas de fragilidad ósea que repercuta significativamente en la calidad de vida del paciente.

Su uso está justificado en el contexto de ensayos clínicos pediátricos.

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

THE COCHRANE COLLABORATION®

Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis (Review)

Ward L, Tricco A, Phuong PN, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D

Estudios aleatorizados, semialeatorizados, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes y casos controles con bifosfonatos en niños de 1 a 18 años de edad **con una ó más fracturas con trauma de baja intensidad y/o baja DMO.**
Se excluyeron los pacientes con osteoporosis primaria

6 Ensayos clínicos controlados y aleatorizados
2 Ensayos clínicos controlados
1 Estudio de cohortes prospectivo



Estudio	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN
Accot, 2005	Enf. Renal o reumatológica con fractura	Pamidronato iv 1mg/kg/ 2 meses Dur: 1 – 2 años Todos vit D y Ca
Bianchi, 2000	Conectivopatía +DMO L2-L4 Z-score < -1,5 + fractura patológica ó CTCs > 6 meses	Alendronato oral: <20 kg: 5 mg/día > 20 kg: 10 mg/día
El Husseini, 2004	Trasplantados renales	Alendronato oral 5mg/día Todos calcio
Golden, 2005	Niñas 15-18 años con anorexia nerviosa y amenorrea y DMO L2-L4 Z-score < -1	Alendronato oral 10 mg/día durante 1 año Todos Ca y vit D
Henderson,2002	Parálisis cerebral infantil	Pamidronato 1 mg/kg/dosis (15-30) 3 dosis consecutivas cada 3 meses Dur: 1año Todos Ca y vit D
Kim, 2006	Niños con nefropatía + altas dosis CTCs + osteoporosis	Pamidronato oral 125 mg 3 meses Todos calcio
Klein, 2005	Niños 5-18 años + > 40% superficie corporal quemada	Pamidronato iv1,5 mg/kg 2 dosis separadas por una semana
Lepore, 1991	Niños con AIJ sistémica o poliarticular	Clodronato disódico 1200 mg/día Dur: 1 año
Rudge, 2005	Niños con tratamiento prolongado con prednisona	Alendronato oral 1-2 mg/kg/sem Dur: 1 año

Estudio	MEDIDAS RESULTADO
Accot, 2005	Fracturas ;Crecimiento ; aDMO Z-score
Bianchi, 2000	Fracturas ;Crecimiento DMO L2-l4
El Husseini, 2004	aDMO L2-L4 T-score; aDMO corporal total T-score.
Golden, 2005	CMO L2-L4; CMO c. fem.
Henderson,2002	aDMO L2-L4:
Kim, 2006	aDMO L2-L4
Klein, 2005	CMO L2-L4 CMO corporal total
Lepore, 1991	D13, L1-L3 DMO (TC)
Rudge, 2005	Crecimiento; fracturas aDMO L2-L4; aDMO L2-L4 Z-score; vDMO L2-L4;CMO L2-L4

EFECTO POSITIVO DE LOS BIFOSFONATOS SOBRE DMO DE COLUMA LUMBAR

BUEN PERFIL DE SEGURIDAD A CORTO PLAZO

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY ORIGINAL ARTICLE

Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy

STEVEN J BACHRACH[1,2] | HEIDI H KECSKEMETHY[3] | H THEODORE HARCKE[2,4] | JOBAYER HOSSAIN[3]

Objetivo: Valorar tasa de fracturas en niños con PCI antes y después de un año de tratamiento con pamidronato

25niños con fracturas no traumáticas que habían recibido tratamiento con pamidronato durante 1 año

Seguimiento de 1 a 10,5 años (Media : 4 años y 1 mes)

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY ORIGINAL ARTICLE

Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy

STEVEN J BACHRACH[1,2] | HEIDI H KECSKEMETHY[3] | H THEODORE HARCKE[2,4] | JOBAYER HOSSAIN[3]

Table II: Statistical results summary

Statistic	No. of fractures pre-treatment	Period observed pre-treatment (y:mo)	No. of fractures post-treatment	Period observed post-treatment (y:mo)	Fracture rate pre-treatment	Fracture rate post-treatment	Change in rate
Mean	3.32	11:3	0.56	4:4	0.34	0.11	0.23
Median	3.00	10:11	0.00	4:3	0.22	0.00	0.14
Standard deviation	2.45	3:11	1.003	2:8	0.31	0.19	0.37
Minimum	1	3:10	0	1:0	0.06	0.00	−0.27
Maximum	11	19:7	4	10:6	1.28	0.65	1.28

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

¿ A qué pacientes tratar?

Osteoporosis secundaria

+

Nula/insuficiente respuesta a otras medidas

+

Afectación de su calidad de vida por causa de la enfermedad



OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

¿Qué bifosfonato utilizar?

No existen estudios que comparen la eficacia de los diferentes bifosfonatos en niños

Table 1. Bisphosphonates Used in Clinical Trials, Their Chemical Structure, Route of Administration, and Relative Potency to Etidronate

Name	R1	R2	Oral	Parenteral	Relative Potency
Etidronate	OH	CH_3	+	+	1
Pamidronate	OH	$CH_2CH_2NH_2$	+	+	100
Alendronate	OH	$(CH_2)_3NH_2$	+		100-1000
Ibandronate	OH	$CH_2CH_2N(CH_3)$(pentyl)		+	1000-10 000
Risedronate	OH	CH_2-3-pyridine	+		1000-10 000
Zolendronate	OH	CH_2-(imidazole)		+	>10 000

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

¿Qué bifosfonato utilizar?

Pamidronato

- **El más ampliamente utilizado en niños.**
- **Buen perfil de seguridad**
- **Administración intravenosa (24- 3 veces al año)**
- **Eliminación renal**
- **Efectos secundarios frecuentes: Síndrome pseudogripal, cefalea, hiperemesis, dolores óseos durante la infusión, hipocalcemia , hipofosforemia , HTA y esclerosis metafisaria**

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

¿Qué bifosfonato utilizar?

Zolendronato

- **Bifosfonato más potente**
- **Mayor frecuencia de efectos adversos: pancitopenia, confusión, hipocalcemia, síndrome pseudogripal, dolor óseo, náuseas, bradicardia, vómitos, cefalea, aumento de creatinina, sed, alteraciones del gusto y parestesias.**
- **Administración intravenosa (1 – 2 veces al año)**
- **Muy pocos estudios pediátricos.**

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

¿Qué bifosfonato utilizar?

Tomar en ayunas
No tomar nada hasta pasados 30 minutos de su ingesta
Tragar comprimido sin masticar, acompañado de un vaso de agua
No decúbito hasta transcurridos 30 minutos de su ingesta

Niños que:
- ❖Son capaces de deglutir el comprimido sin masticarlo
- ❖Pueden mantenter un periodo de 30 minutos en bipedestación
- ❖No presentan factores de riesgo de esofagitis (RGE)

Risendronato

- **Más potente que el alendronato.**
- **Administración oral (semanal)**
- **Muy escasos efectos secundarios : Hipocalcemia leve y asintomática, esofagitis.**
- **Muy pocos estudios en niños.**

Alendronato

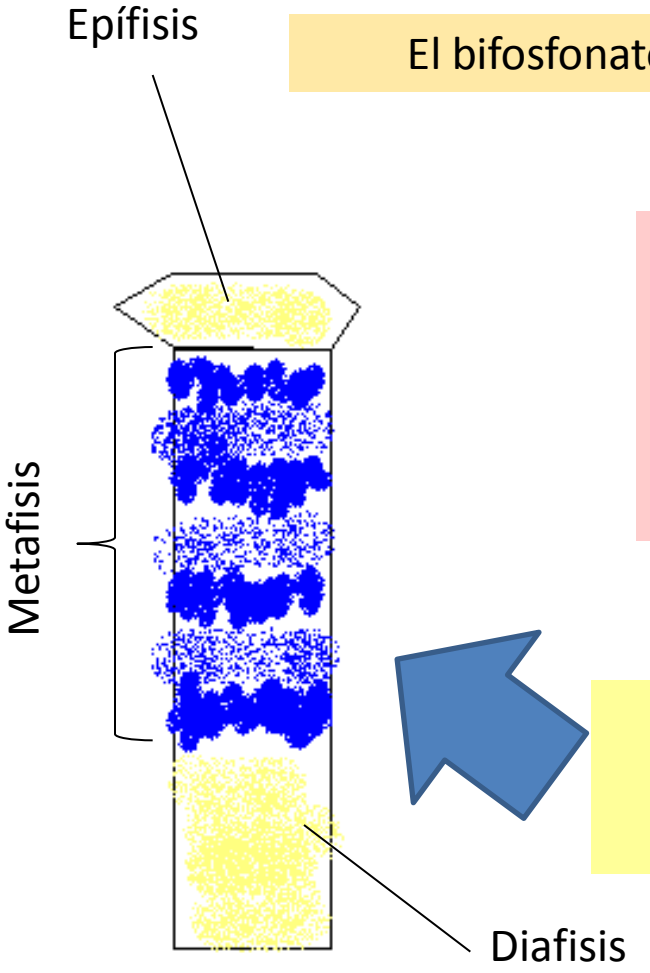
- **Gran número de estudios en niños**
- **Aceptable perfil de seguridad, aunque necesita tomar algunas precauciones básicas.**
- **Administración oral (diaria o semanal)**
- **Efectos adversos: Gastrointestinales. ESOFAGITIS, cefalea, dolor osteomuscular, alopecia, prurito, tumefacción articular, astenia, edema periférico**

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

¿Qué posología seguir?

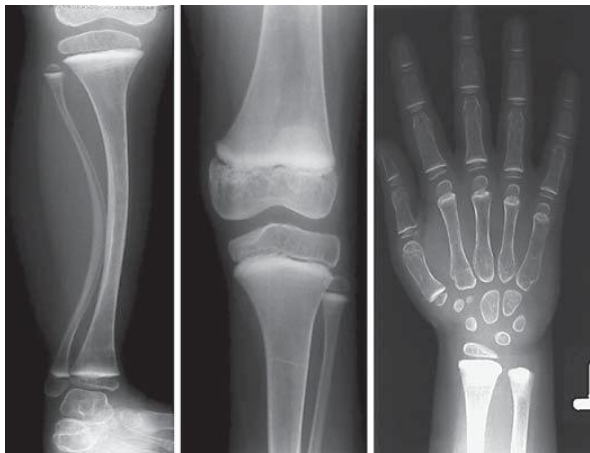
El bifosfonato se concentra en las zonas de crecimiento activo



EL INTERVALO ENTRE DOSIS DEBE SER MENOR QUE EN EL ADULTO



INFUSIÓN PERIÓDICA DE BIFOSFONATO



OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

¿Qué posología seguir?

J Pediatr Endocr Met 2011;24(5-6):271–274 © 2011 by Walter de Gruyter • Berlin • Boston. DOI 10.1515/JPEM.2011.182

Treatment of symptomatic osteoporosis in children: a comparison of two pamidronate dosage regimens

Tania Martinez-Soto, Danièle Pacaud, David Stephure, Rebecca Trussell and Carol Huang*
Division of Endoc
Alberta Children'
Calgary, Canada

Estudio descriptivo retrospectivo

15 pacientes con osteoporosis secundaria en tratamiento con pamidronato de 2000-2009

Fractura patológica o enfermos crónicos con Z-score DMO ajustada para la talla < -2,5

1 mg/kg/dosis 3 días consecutivos cada 4 meses (7 pacientes)

Duración: 1 año

Calcio y vitamina D

1 mg/kg/dosis, 1 dosis cada 3 meses (8 pacientes)

Cambio en Z-score DMO ajustada para la talla
Cambio en la incidencia de fracturas

No se encontraron diferencias significativas

OPCIONES TERAPEÚTICAS

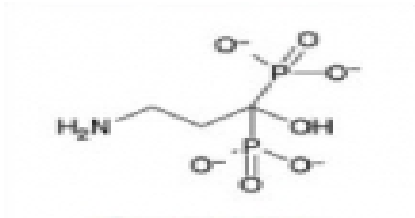
Bifosfonatos

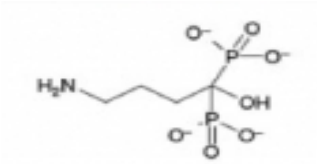
¿Qué posología seguir?

Pamidronato

3-12mg/kg/año

- 0,5- 1 mg/kg/dosis 3 días consecutivos cada 3-4 meses
- 1 mg/kg/1-3 meses



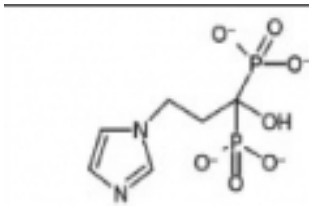


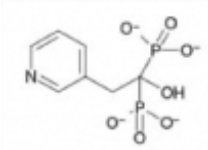
Alendronato

- De 1 a 2 mg/kg/día
- 5 mg/día < 40 kg; 10 mg/día > 40 kg
- 5 mg/día < 20 kg; 10 mg/día > 20 kg
- 35 mg/sem< 20 kg; 70mg/sem > 20 kg

Zolendronato

- 0,025 mg/kg/ 3 meses
- 0,05 mg/kg/4 meses
- 0,05 mg/kg/ 6 meses





Risendronato

- 0,05 mg/kg/día

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

¿Hasta cuándo mantener el tratamiento?



OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

0021-972X/06/$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(4):1268–1274
Copyright © 2006 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2005-2413

Pamidronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect of Treatment Discontinuation

Frank Rauch, Craig Munns, Christof Land, and Francis H. Glorieux

Genetics Unit, Shriners Hospital for Children and McGill University, Montréal, Québec, Canada

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

TABLE 2. Controlled study: 2-yr changes after the discontinuation of pamidronate in 12 patients (PAM Stop) compared with changes observed in 12 patients who continued receiving pamidronate (PAM Cont)

	PAM Stop	PAM Cont	*P* (*t* test)
Anthropometry			
Height (z-score)	−0.3 (0.7)	−0.1 (0.5)	0.48
Weight (z-score)	+0.1 (0.6)	+0.2 (0.5)	0.66
Serum biochemistry			
Calcium (mmol/liter)	−0.02 (0.10)	−0.04 (0.13)	0.67
Inorganic phosphorus (mmol/liter)	+0.06 (0.18)	−0.05 (0.23	0.19
PTH (pmol/liter)	+0.7 (1.9)	+1.5 (2.0)	0.35
25-OH vitamin D (nmol/liter)	+4 (12)	+13 (16)	0.11
Creatinine (μmol/liter)	−2 (11)	+1 (9)	0.45
Alkaline phosphatase (U/liter)	+3 (58)	−44 (51)	0.05
NTX (nmol/liter)	+3 (15)	−6 (12)	0.14
Urine biochemistry			
Calcium/creatinine (mmol/mmol)	−0.11 (0.25)	−0.06 (0.31)	0.66
NTX/creatinine (nmol/mmol)	+36 (87)	−54 (86)	0.02
NTX/creatinine (in % of age and sex specific reference mean)	+22 (28)	−12 (30)	0.008
Lumbar spine densitometry			
BMC (g)	+2.1 (3.6)	+4.8 (6.9)	0.25
Projection area (cm^2)	+2.2 (2.9)	+2.9 (5.8)	0.72
Volumetric BMD (mg/cm^3)	−2 (6)	+6 (12)	0.04
aBMD (g/cm^2)	+0.01 (0.03)	+0.05 (0.07)	0.07
aBMD (z-score)	−0.4 (0.4)	+0.2 (0.7)	0.01
Long-bone fractures per patient (n)	0 (0–4)	0 (0–2)	0.48
PEDI scores			
Mobility	+2 (6)	0 (7)	0.45
Self care	−1 (3)	0 (3)	0.46

Values are mean (SD). Median (range) is indicated for the number of fractures. *P* values were determined by unpaired *t* tests. *U* tests were

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

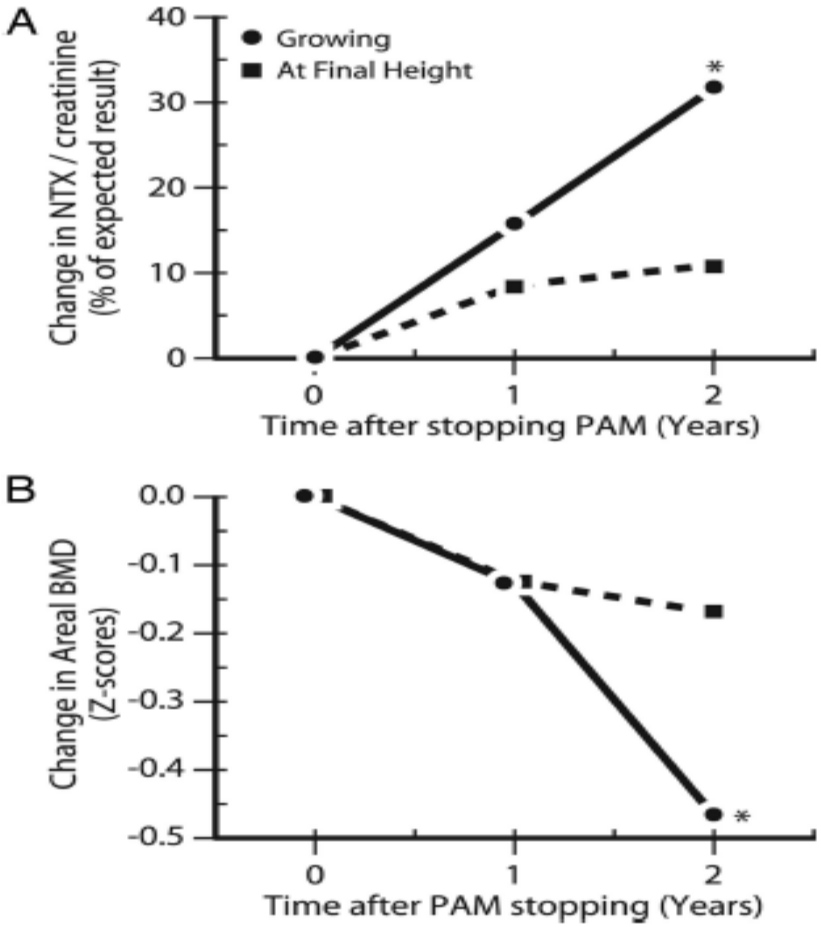


FIG. 3. Comparison of urinary NTX/creatinine ratios (presented as a percentage of the results expected in age- and sex-matched healthy subjects) and aBMD z-scores in patients who had reached final height before pamidronate was stopped (n = 17) and patients who were still growing at the start of the observation period (n = 21). *, Significant differences between the two groups ($P < 0.05$).

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

0021-972X/06/$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(4):1268–1274
Copyright © 2006 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2005-2413

Pamidronate in Children and Adolescents with Osteogenesis Imperfecta: Effect of Treatment Discontinuation

Frank Rauch, Craig Munns, Christof Land, and Francis H. Glorieux
Genetics Unit, Shriners Hospital for Children and McGill University, Montréal, Québec, Canada

CONCLUSIONES:

La suspensión del tratamiento en pacientes con osteogénesis imperfecta lleva a la formación de hueso patológico de nuevo.

La ganancia de DMO se mantiene unos 2 años tras la suspensión del tratamiento.

Los efectos del cese del tratamiento con mayores en aquellos pacientes que no han finalizado el crecimiento

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos

DEVELOPMENTAL MEDICINE & CHILD NEUROLOGY ORIGINAL ARTICLE

Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy

STEVEN J BACHRACH[1,2] | HEIDI H KECSKEMETHY[3] | H THEODORE HARCKE[2,4] | JOBAYER HOSSAIN[3]

Objetivo: Valorar tasa de fracturas en niños con PCI antes y después de un año de tratamiento con pamidronato

25niños con fracturas no traumáticas que habían recibido tratamiento con pamidronato durante 1 año

Seguimiento de 1 a 10,5 años (Media : 4 años y 1 mes)

CONCLUSIONES:

- La tasa de fracturas desciende tras un año de tratamiento con pamidronato.

-El efecto duró unos 4 años desde el cese en la mayoría de los participantes.

- Un subgrupo de niños presentaron fracturas inmediatamente tras el cese del tratamiento.

Bifosfonatos: Efectos secundarios



Síndrome pseudogripal
Naúseas y diarrea

- Bifosfonatos orales e intravenosos
- Tres primeros días tras la primera dosis
- Autolimitados
- No se repiten en dosis sucesivas

Hipocalcemia
Hipofosforemia
Hipomagnesemia

- Normalmente, asintomáticas
- Para minimizarlos:
  - Depósitos adecuados de vitamina D y calcio antes y durante el tratamiento
  - Iniciar tratamientos a dosis bajas

→ Arritmias
→ Laringoespasmo
→ Tetania

Úlceras orales → **NO MASTICAR LOS COMPRIMIDOS**

Esofagitis/úlceras esofágicas

- Mantener postura erguida 30 minutos tras tomarlos
- Tomar en ayunas

Bifosfonatos: Efectos secundarios

Y LOS MÁS INFRECUENTES…

Uveítis
Trombopenia
Necrosis avascular de mandíbula
Osteopetrosis
Fracturas atípicas
Distrés respiratorio
Retraso en la formación del callo de fractura
Nefrocalcinosis

Altas dosis mantenidas en el tiempo



Figure 6. Osteopetrosis-like picture in a child with osteogenesis imperfecta treated with high intravenous bisphosphonate doses over a 4-year period (compare with

¿Retirar bifosfonato 3-4 meses antes de la realización de una osteotomía electiva y no reiniciarlo hasta formación callo?

¿Suplementación sistemática con vitamina D?

Bifosfonatos: Efectos secundarios

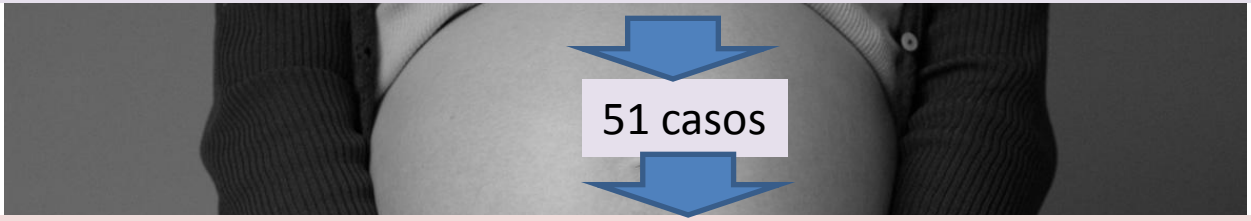
DRUGS IN PREGNANCY

MOTHERISK ROUNDS

Does Treatment With Bisphosphonates Endanger the Human Pregnancy?

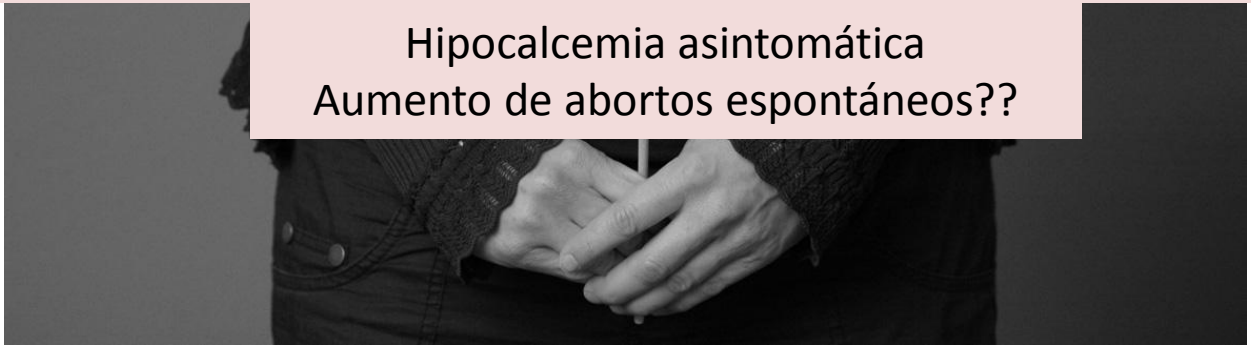
Nada Djokanovic, MD, MSc, Chagit Klieger-Grossmann, MD, Gideon Koren, MD, FRCPC
The Motherisk Program, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto ON

Revisión sistemática desde 1950 hasta septiembre de 2008 de mujeres expuestas a bifosfonatos antes o durante el embarazo



51 casos

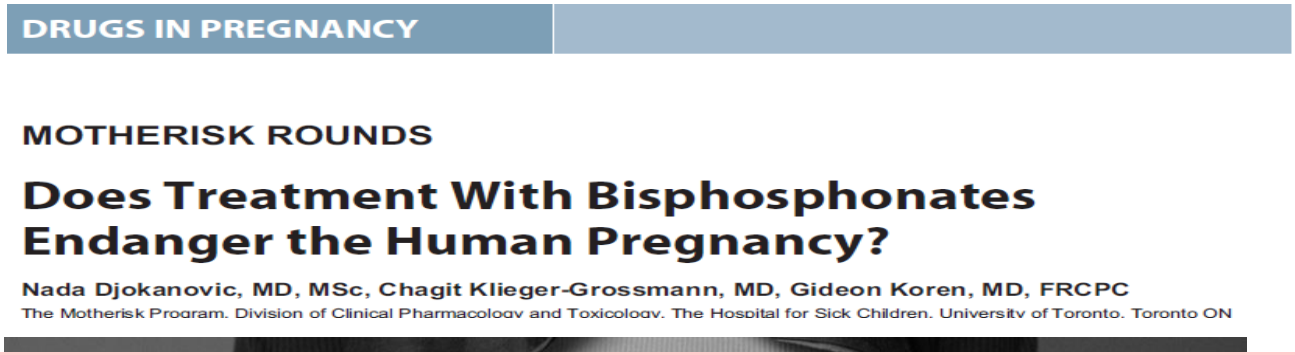
Ninguno de los recién nacidos presentó malformaciones esqueléticas ni otras malformaciones congénitas



Hipocalcemia asintomática
Aumento de abortos espontáneos??

OPCIONES TERAPEÚTICAS

Bifosfonatos: Efectos secundarios


DRUGS IN PREGNANCY

MOTHERISK ROUNDS

Does Treatment With Bisphosphonates Endanger the Human Pregnancy?

Nada Djokanovic, MD, MSc, Chagit Klieger-Grossmann, MD, Gideon Koren, MD, FRCPC
The Motherisk Program. Division of Clinical Pharmacology and Toxicology. The Hospital for Sick Children. University of Toronto. Toronto ON

Conclusiones:

- La toxicidad ósea y anormalidades en el modelado óseo atribuible a los bifosfonatos en modelos animales, no han podido ser probados en humanos.

- Se debe monitorizar la calcemia de los RN de madre tratada con bifosfonatos antes o durante el embarazo los primeros días de vida

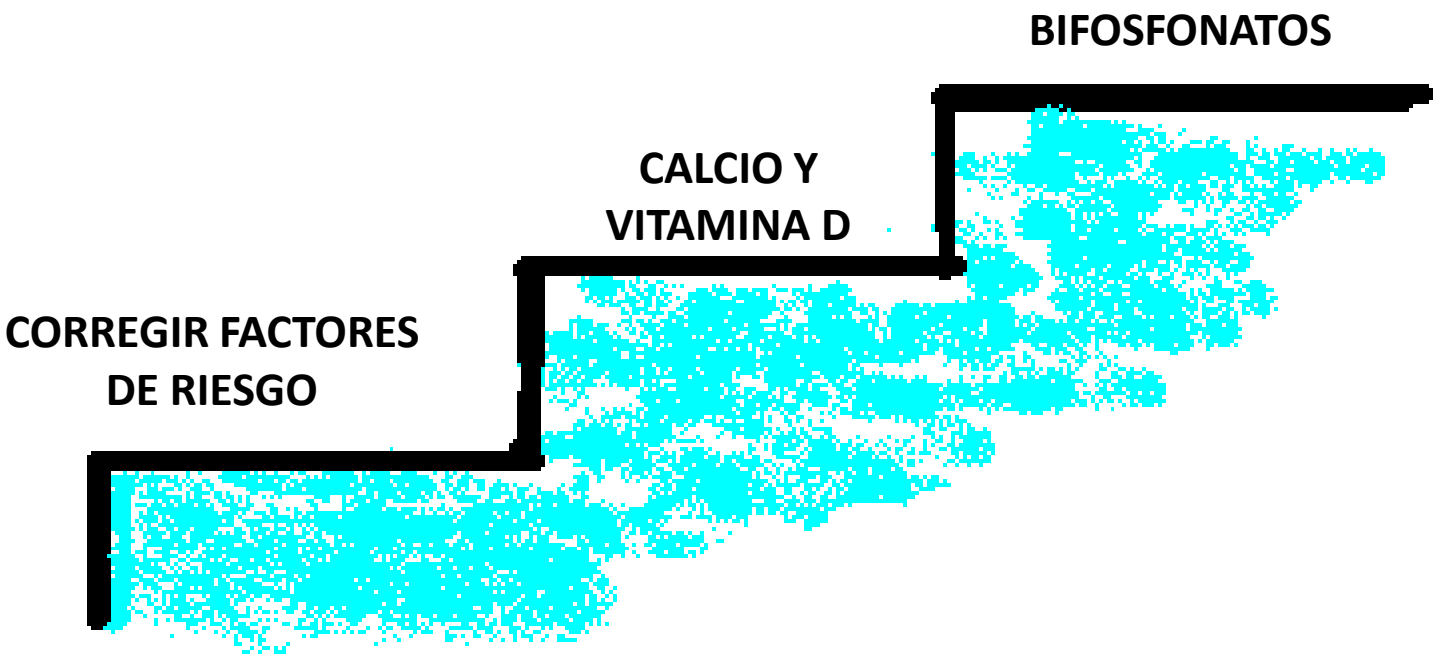
- Es recomendable suspender los bifosfonatos en mujeres embarazadas o que están intentando concebir

- Son necesarios más estudios sobre los efectos del bifosfonato en fetos humanos



CONCLUSIONES

- ✓Asegurar una correcta ingesta de nutrientes
- ✓Evitar tabaco, alcohol e ingesta de bebidas carbonatadas.
- ✓Asegurar una actividad física correcta adaptada a las posibilidades del paciente
- ✓Cuantificar la ingesta de calcio y vitamina D: En caso de ingesta deficitaria indicar suplementos.
- ✓Control efectivo de la enfermedad de base.
- ✓Minimizar tratamiento corticoideo.
- ✓Tratamiento hormonal sustitutivo en casos de hipogonadismo.



CONCLUSIONES

Cantidad Diaria Recomendada de calcio en la edad pediátrica

EDAD	Cantidad Diaria Recomendada
1-3 años	700 mg
4-8 años	1000 mg
9-18 años	1300 mg

CONCLUSIONES

-Tratamiento multidisciplinar.

- Es fundamental la corrección de los factores de riesgo y la suplementación con calcio y vitamina D en aquellos pacientes con un aporte insuficiente a través de la dieta

-Los bifosfonatos son la única alternativa farmacológica existente hoy en día.

- Son necesarios más estudios para definir adecuadamente sus indicaciones, posología y duración

- También son necesarios más estudios para evaluar la seguridad de los bifosfonatos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Consensus Development Conference. Diabgnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993, 94: 646-650.
2.- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston C, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Min Research 1994; 9: 1137-1141.
3.- Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkawarf HJ, Langman CB et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. J Clin Densitom 2008; 11: 6-21
4.- Henwood MJ, Binkovitz L. Update on Pediatric Bone Health. JAOA 2009; 109 (1): 5-12.
5.- Ma NS, Gordon CM. Pediatric Osteoporosis: Where are we now? J Pediatr 2012; 161 (6): 983- 990.
6.- Brabnikova Maresova K. Secondary osteoporosis in children with juvenile idiopathic arthritis. J Osteoporos 2011; 2011: 1-7.
7.- Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 416-423.
8.- Hamalainen H, Arkela-Kautiainen M, Kautiainen H, Haapasaari J, Leirsalo-Repo M. Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls. Scand J Rheumatol 2010; 39: 219-222.
9.- Behringer M, Gruetzner S, McCourt M, Mester J. Effects of weight-bearing activities on bone mineral content and density in children and adolescents: A meta-analysis. J Bone Mineral Res 2013; DOI 10.1002/jbmr.2036. Article in Press.
10.- Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, Goldstein MA, Mickley D, Clauss L, et al. Weight gain and restoration of menses as predictors of bone mineral density change in adolescent girls with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1231-7
11.- Lee WT, Leung SS, Wang SH, Xu YC, Zeng WP, Lau J et al. Double-bind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. Am J Clin Nutr 1994; 60: 744-750.
12.- Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EM. Effect of calcium supplementation on bone minral accretion in Gambian children accostumed to a low-calcium diet. Am J Clin Nutr 2000; 71: 544-549.
13.- Greene DA, Naughton GA. Calcium and vitamin-D supplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: a randomized controlled trial. Osteopor Int 2011; 22: 489-498.
14.- Nieves JW, Melsop K, Curtis M, Kelsey JL, Bachrach LK, Greendale G et al. Nutritional factors that influence change in bone density and stress fracture risk among young female cross-country runners. PM R 2010; 2: 740-750.
15.- Winzenberg TM, Shaw KA, Fryer J, Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children (Review). The Cochrane Library 2010; 4: 1-154.
16.- Shaw NJ. Management of osteoporosis in children. Eur J Endocr 2008; 159: S33-S39.
17.- IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
18.- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clinic Endocrinol Metab 2011; 96: 1911-30.

BIBLIOGRAFÍA

19.- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, Maclennan GS, Gamble GD et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ 2010; 341: c3691.

20.- Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011; 342: c7254.

21.- Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Vitamin D supplementation for improving bone mineral density in children (Review). The Cochrane Library 2010; 10: 1-89.

22.- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfect. N Eng J Med 1998; 339: 947-52.

23.- Papapoulos SE. Bisphosphonate Therapy in Children with Secondary OsteoporosisHorm Res Paediatr 2011;76(suppl 1):24–27.

24.- Ward L, Tricco A, Phuong PN, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis (Review). The Cochrane Library 2010; 7: 1-42.

25.- Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate Use in Childhood Osteoporosis.J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 400–409.

26.- Sebestyen JF, Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates Use in Children. Clin Pediatr 2012; 51: 1011-1024

27.- 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: 837–842.

28.- Martínez-Soto T, Pacaud D, Stephure D, Trussel R, Huang C. Treatment of symptomatic osteoporosis in children: a comparison of two pamidronate dosis regimens. J Pediatr Endocr Met 2011; 24 (5-6): 271-274.

29.- Rauch F, Munns C, Land C, Glorieux FH. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91 (4): 1268-1274.

30.- Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR. Biphosphonate-associated necrosis of the jaw: does it occur in children? Clin Endocrinol 2008; 68: 863-867.

31.- Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc*. 2008; 74:537-542.

32.- Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfect patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1779-1786.

33.- Jensen DE, McGill J, Batch J. Nephrocalcinosis: a potential complication of bisphosphonate therapy in children. J Paed Child Health 2011; 47: 927–930

34.- Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. Teratology 1999; 60:68–73

35.- Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does Treatment With Bisphosphonates Endanger the Human Pregnancy? J Obstet Gynaecol Can 2008; 30(12):1146–1148



¡¡Muchas gracias!!

rociogalin@hotmail.com