UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRACTURAS ATÍPICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRONICO.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A:
ALHELÍ LUCÍA BREMER AZTUDILLO

TUTOR:
Dra. Patricia Clark
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
HIMFG/UNAM

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Julio 2021

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MEDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRACTURAS ATÍPICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TRATADOS CON ÁCIDO ZOLEDRONICO.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A:

ALHELÍ LUCÍA BREMER AZTUDILLO

Director de tesis:
Dra. Patricia Clark P.
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
HIMFG/UNAM

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Julio 2021

Nada en este mundo debe ser temido… solo entendido.

Ahora es el momento de comprender más

para que podamos temer menos.

Marie Curie

Agradecimientos

Mi mamá siempre me ha dicho que primero agradezca a Dios por que es el creador de todo, yo no soy muy creyente, pero después de estos 4 años, me he dado cuenta que Dios es ese “algo” que hace que todo se acomode, eso que me llevo a conocer a la mejor tutora del mundo, la Dra. Patricia Clark, la cual me ha adoptado como una más de sus hijas, me ha formado y enseñado miles de cosas, desde como escanciar el vino, hasta como salir con la cabeza en alto de situaciones malas, no tengo como agradecerle todo lo que ha hecho por mi…ahh si, ¡publicando!

Dra. Lucia Méndez-Sánchez gracias por enseñarme a decir que NO, por enseñarme el valor de las ideas, a ser más organizada, y por mostrarme que nunca será demasiado azul, este trayecto del doctorado hubiera sido muy aburrido sin ti, te quiero mucho.

A toda la Unidad de Epidemiología Clínica, Miri, Des, Lili, Miguel A., Almita, Dianita, gracias por todo el apoyo, somos un gran equipo.

A mi familia, Marco, Lucy y Didi por que, aunque estamos muy lejos somos una familia muy unida, los amo.

A Rombito, que aguanto noches de desvelo, lagrimas y gritos cuando las cosas se pusieron rudas, gracias por enseñarme que siempre hay una luz al final del túnel, por apoyarme en todos mis proyectos y por el desayuno y el magnifico café… (el café es el motor del investigador), te amo

A la Fundación Angelitos de Cristal IAP gracias por apoyarme en todos mis proyectos, juntos haremos niños y adultos independientes y con el mejor tratamiento de osteogénesis imperfecta.

Esta tesis esta dedicada a la a todos los niños con osteogénesis imperfecta y a sus padres, gracias por creer en mi, por enseñarme que los huesos de cristal no son un impedimento para lograr cualquier cosa en la vida, gracias por inyectarme animo en los momentos oscuros, por los abrazos, la comida, los dibujos, las sonrisas… Fueron el gran motor de este proyecto.

Índice

Glosario de términos	1
Resumen	2
Marco teórico	3
Antecedentes	17
Planteamiento del problema y justificación	22
Hipótesis	23
Pregunta de investigación	23
Objetivos	23
Métodos	24
Análisis estadístico	31
Resultados	32
Discusión	44
Referencias	49

Glosario de términos

ASBMR	American Society Bone and Mineral Research
AP	Proyección anteroposterior
AZ	Ácido zoledrónico.
BF	Bifosfonatos.
DMO	Densidad Mineral ósea
DXA	Densitometría ósea
FFA	Fracturas femorales atípicas
FA	Fracturas atípicas
OI	Osteogénesis Imperfecta
OP	Osteoporosis
RX	Rayos X
VD	Vitamina D
25 OHD	25 hidroxivitamina D

Resumen

El presente proyecto tiene como objetivo caracterizar a los niños con osteogénesis imperfecta y reportar la incidencia de fracturas atípicas de fémur relacionadas con el tratamiento crónico con ácido zoledrónico, en una cohorte de niños diagnosticados con osteogénesis imperfecta en México.

Métodos: Se diseñó un estudio de una cohorte ambispectiva de un solo grupo de pacientes pediátricos diagnosticados con osteogénesis imperfecta de acuerdo con los criterios de Sillence tratados con ácido zoledrónico (0.1 mg/kg/año) el periodo retrospectivo de enero de 2008 a julio de 2017, y el periodo prospectivo de octubre de 2017 a marzo de 2020.

Resultados: La muestra total fue formada por 68 pacientes. Al final del seguimiento de la cohorte, se encontraron 24 fracturas en 21 pacientes (30%), se realizó una regresión de Cox encontrando que los pacientes masculinos con osteogénesis imperfecta tienen un riesgo de HR 3.13 (1.18-8.26, p =0.021) veces mayor de presentar una fractura atípica que un paciente pediátrico femenino con osteogénesis imperfecta.

Conclusiones: Este estudio muestra que puede haber una asociación entre el uso crónico de bifosfonatos y la presencia de una fractura atípica en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta; estas fracturas, no sólo aparecen en la zona femoral, sino que hay algunos otros huesos largos que pueden estar afectados como humero y radio, también hay un mayor riesgo de presentación en los hombres que en las mujeres 3.13.

Número de registro institucional HIM2018/010.

Fecha de registro: 22 de agosto del 2018

Marco Teórico

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad del tejido conectivo (colágeno tipo I) que se caracteriza por fragilidad ósea. Actualmente es considerada como una enfermedad rara del metabolismo óseo[1]; Marini y cols. en 2017 reportaron una prevalencia mundial de 0.3 a 0.7 por 10,000 nacimientos[2], con una incidencia estimada de 1:10,000[3]

Desde el punto de vista genético, la OI tienen una amplia heterogeneidad de locus, por tal motivo, muestra diferentes patrones de herencia (autosómico dominante, recesivo y ligado al X[4]). El 80% de los pacientes con esta patología presenta mutaciones en los genes de colágeno tipo I *COLIA1* o *COLIA2*, sin embargo, el otro 20% se asocia a mutaciones de los genes involucrados en el procesamiento de la vía del colágeno tipo I[5], diferenciación de los osteoblastos su función: *LEPRE1, CRTAP, PPIB, BMP1, SERPINH1, SEC24D, CREB3L1, PLOD2, FKBP10, SERPINF1, SP7, WNT1, TMEM38B, IFITM5*[1] (figura 1). Recordemos que el colágeno tipo I es la proteína más abundante en el cuerpo, esta se encuentra en el hueso, ligamentos, tendones, dentina, escleras y piel; es mayormente secretada por osteoblastos[6]. La matriz ósea normal se compone de 90% de fibras de colágeno tipo I y 10% de proteínas no colágeno. Estas fibras de colágeno están orientadas preferentemente en dirección con los cristales de hidroxiapatita ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$). Estos cristales proveen rigidez mecánica al hueso, mientras las fibras de colágeno proveen elasticidad y resistencia, al estar afectada esta red de colágeno, en los pacientes con OI los huesos y dientes serán extremadamente frágiles, elásticos y sin la resistencia adecuada (Figura 2).

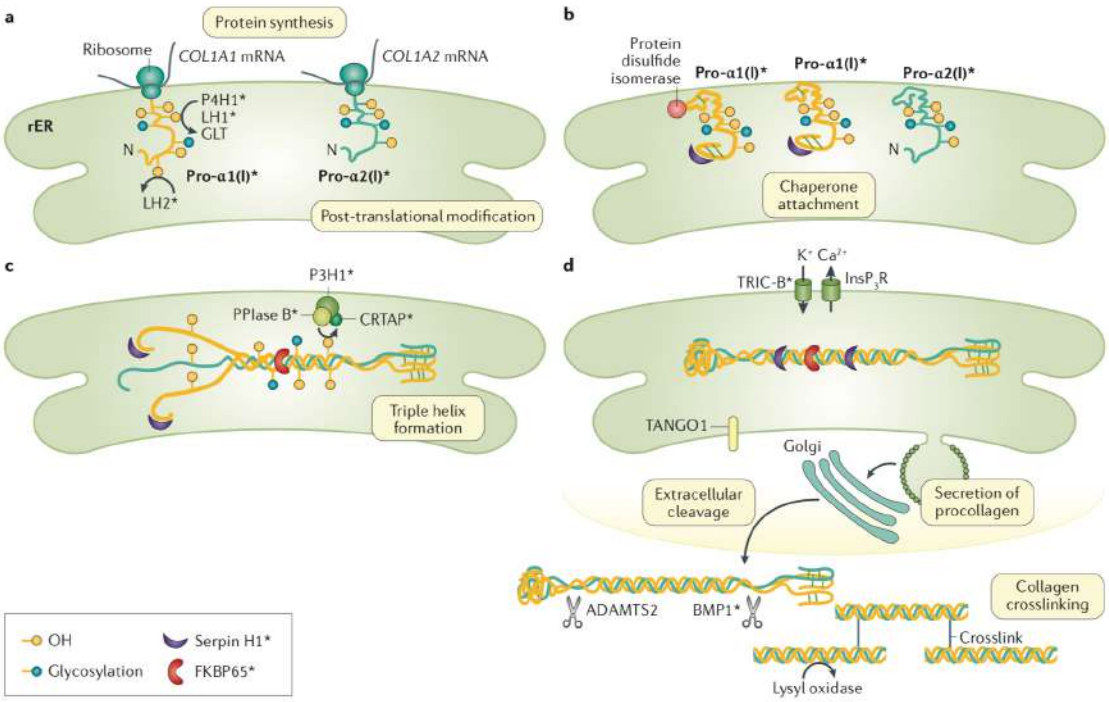


Figura 1. Modificaciones postraduccionales que sufre el colágeno tipo I durante la síntesis de proteínas; como se puede observar, las mutaciones en la OI no solo se encuentran en la mutación de *COLIA1 y COLIA2* (figura a y b), si no en toda la cadena de formación de la proteína, en donde actúan los genes: P3H1, CRTAP (figura c) Serpin H1, FKBP65, ADAMTS2 y BMP1 (figura d)[6].

Clínicamente la OI se caracteriza por presentar disminución de la densidad mineral ósea (DMO), lo que conlleva a presentar fracturas en huesos largos y pérdida prematura de la audición[7], las fracturas en huesos largos estarán presentes en todos los tipos de la enfermedad, sin embargo, el número de fracturas que presentará el pacientes, será variable según el tipo de OI que presente. En la figura 2 se puede apreciar todo el espectro de la OI.

Los pacientes con OI leve presentan talla baja, hiperlaxitud ligamentaria, escleras azuladas o grises (que pueden cambiar con la edad), dentinogenesis imperfecta[1], maloclusión, anormalidades en las valvulas cardiacas y débilidad muscular[8]. En las formas moderadas o severas de la enfermedad, además de lo ya descrito, los pacientes presentarán fracturas in útero o al nacimiento, deformidades óseas importantes (figura 3) como cifoescoliosis, pectum excavatum o tórax en tonel[1], lo cual impedira una adecuada dinámica ventilatoria.

Figura 2. Espectro clínico de la OI. Todas las fotos fueron tomadas poserior a la firma del consentimiento informado por parte de los padres.

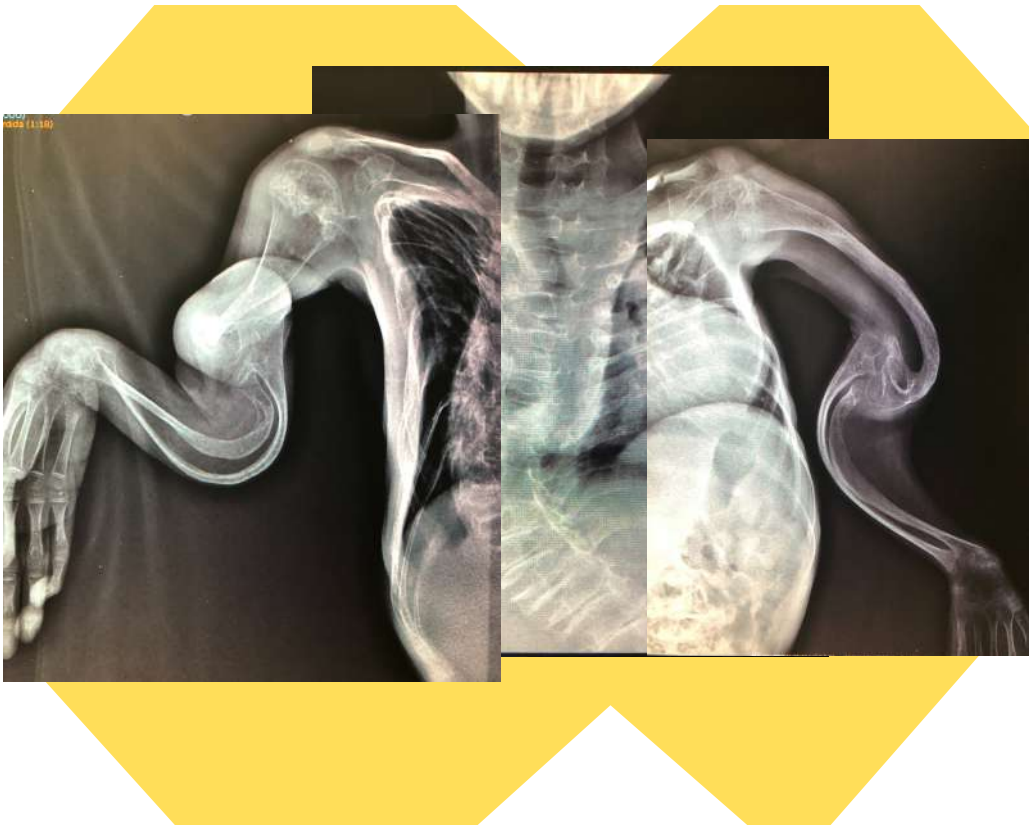


Figura3. Deformidades óseas en miembros torácicos (humero, radio y cubito) y columna en pacientes con OI severa.

Como se mencionó anteriormente, esta patología tiene un amplio espectro clínico. En 1979, Sillence[9] propuso una clasificación clínica que aún es vigente. Se propusieron 4 tipos clínicos de OI:

- Tipo I, leve y autosómico dominante.
- Tipo II letal perinatal, con herencia autosómico recesivo.
- Tipo III progresivamente deformante y autosómico recesivo.
- Tipo IV severa y autosómica dominante.

La clasificación se ha modificado constantemente conforme se encuentran más tipos clínicos[10,11]. En 2015, viendo la complejidad del diagnóstico genético de la OI, se llego a

un consenso para una nueva clasificación, en donde se conservan la clasificación de Sillence, sin asociarla a ninguna mutación específica y se agrega el tipo V[12] (tabla 1).

NOMBRE	TIPO	PATRÓN DE HERENCIA	LOCUS O GEN	PROTEÍNA AFECTADA	FUNCIÓN DE LA PROTEÍNA
LEVE	TIPO I	AD	*COLIA1*	Cadena A1 del Colágeno tipo I	
			COLIA2	Cadena A2 del Colágeno tipo I	
PERINATAL O FORMA LETAL	TIPO II	AD, AR	*COLIA1*	Cadena A1 del Colágeno tipo I	
			COI1A2	Cadera A2 del Colágeno tipo I	
			CRTAP	Proteína Asociada a Cartílago	Hidroxilación de las cadenas A1 y A2 de la prolina
			LEPRE1	Prolina 3-Hidroxilasa 1	
			PPIB	Ciclofilina B	
FORMA PROGRESIVAMENTE DEFORMANTE	TIPO III	AD, AR	*COLIA1*	Cadena A1 del Colágeno tipo I	
			COLIA2	Cadena A2 del Colágeno tipo I	
			CRTAP	Proteína Asociada a cartílago	Hidroxilación de las cadenas A1 y A2 de la prolina
			LEPRE1	Prolina 3-Hidroxilasa 1	
			PPIB	Ciclofilina B	
			SERPINH1	Proteína de Choque Térmico 47	Ensamblaje y estabilidad de la triple hélice de colágeno

BMP1	Proteína Morfogenética Ósea 1	Escisión del dominio colágeno c-terminal del procolágeno
FKBP10	Peptidil Prolin Isomeras FKBP65	Entrelazado de cadenas de colágeno
PLOD2	Lisilhidroxilasa 2	
SERPINF1	Factor Derivado del Epitelio Pigmentado	Mineralización ósea
SP7	Ostrix	Diferenciación del osteoblasto
WNT1	Wingless Family Member 1	Diferenciación y función del osteoblasto
TMEM38B	Canal de Cationes Trimerico Subtipo B	Bomba intracelular de calcio
CREB3L1	cAMP Response Element-Binding Protein 3-Like 1	Regulación de la expresión de COL1A1. Regulación de la secreción de proteínas de matriz
SEC24D	Proteína Componente del Complejo COPII	Exporta procolágeno del retículo endoplásmico

FORMA MODERADA	TIPO IV	AD, AR	*COLIA1*	Cadena a1 del colágeno tipo 1	
			COLIA2	Cadena a2 del colágeno tipo 1	
			CRTAP	Proteína Asociada a Cartílago	Hidroxilación de las cadenas A1 y A2 de la prolina
			PPIB	Ciclofilina B	
			FKBP10	Peptidil Prolil Isomerasa FKBP65	Entrelazado de cadenas de colágeno
			SERPINF1	Factor Derivado de Epitelio Pigmentado	Mineralización ósea
			WNT1	Wingless Family Member 1	Función y diferenciación del osteoblasto
			SP7	Osterix	Diferenciación del osteoblasto
CON CALCIFICACION DE LA MEMBRANA INTEROSEA Y/O CALLO HIPERTROFICO	TIPO V	AD	*IFITM5*	Bone-Restricted Ifitm-like Protein	Mineralización ósea

Tabla 1: Clasificación de osteogénesis imperfecta revisión del 2015. Se incluyen los 4 tipos de Sillence (leve, letal, progresiva deformante y moderada) y se incluye el tipo V que es un tipo de OI que presenta callos hipertróficos en zonas de fracturas o calcificación de la membrana interósea radio cubital o tibio peronea. AD: autosómico dominante, AR: autosómico recesivo[12]

Diagnóstico de la Osteogénesis Imperfecta (OI)

Conforme se ha ampliado el estudio genético de la OI, se han ido encontrando más genes involucrados en esta enfermedad, los cuales ingresan a la clasificación como un nuevo tipo de OI; sin embargo, hasta el día de hoy, el tratamiento no se basa en la alteración genética, si no en las múltiples alteraciones clínicas que presentan los pacientes, es decir, el diagnóstico siempre estará basado en la clínica[8]. Dentro de las técnicas moleculares para el diagnóstico genético de esta enfermedad, se encuentra la secuenciación de segunda generación de DNA con un panel de mutaciones frecuentes[13], en caso de no encontrar ningún gen candidato, se realiza la secuenciación completa del exoma; lo cual en la actualidad es costoso.

La densitometría ósea (DXA) nos ayudará a fijar metas de tratamiento en nuestros pacientes con OI, la Sociedad Internacional para la Densitometría Clínica, ISCD por sus siglas en ingles, desde el 2013 nos indica que el diagnostico de OI en niños no debe basarse únicamente en los criterios densitometricos[14], si no que requiere un historial de fracturas clínicamente significativas (huesos largos o fracturas vertebrales) y estudios de gabinete como la química ósea y los hallazgos radiográficos los cuales, nos ayudaran a excluir algunas otras enfermedades[13] como síndrome Híper IgE, síndrome de Morquio, hipofosfatasia, hipofosfatemia, o enfermedad metabólica del recién nacido, entre otros. En la figura 4 se pueden comparan los DXA de dos pacientes con el mismo tipo de OI, ambos pacientes padecen OI tipo I, sin embargo, en el caso A la densidad mineral ósea (DMO) esta más baja (-4.1) que en el caso B (0.1), así podemos ver que pacientes con el mismo tipo de OI se deben tratar de diferente manera, por lo que el protocolo de atención en pacientes con OI es de vital importancia.

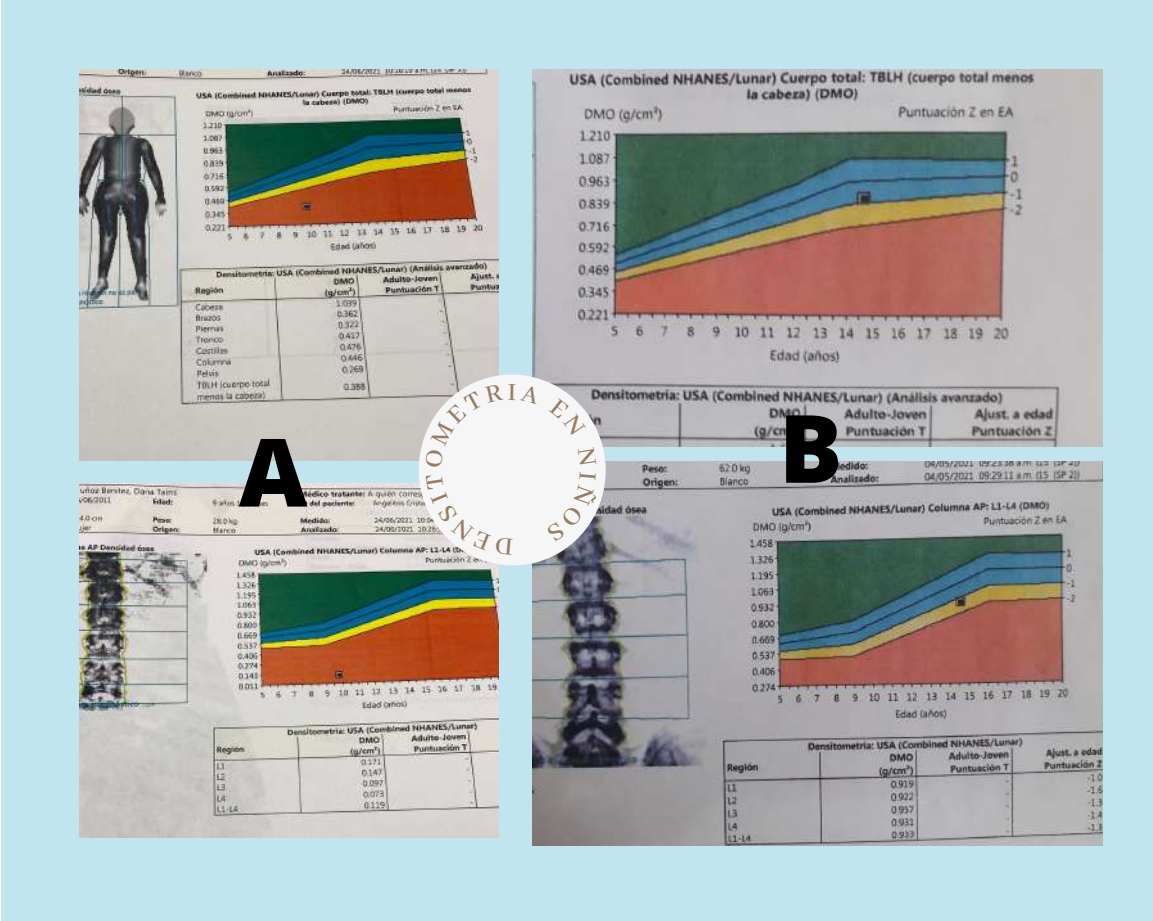


Figura 4: Observamos las densitometrías óseas de dos pacientes con el mismo tipo de OI (tipo I). Al paciente A se le debe tratar con AZ cada 6 meses, el paciente B solo se suplementa con vitamina D y se vigila.

Tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta (OI)

La OI es considerada una enfermedad congénita no curable pero tratable. Existen diversos protocolos de tratamiento los cuales se realizan dependiendo de la severidad, grado de deformidad y edad de cada paciente. Los protocolos de tratamiento deben ser multidisciplinarios y tienen como objetivo: disminuir el número de fracturas, favorecer la movilidad y función, facilitar la bipedestación, fomentar la independencia e incrementar la calidad de vida de los pacientes[3,15].

Dentro del tratamiento ortopédico existen dos tipos, el conservador y el quirúrgico. El tratamiento conservador consiste en la colocación de yesos circulares o férulas, sin embargo, ha caído en desuso por el tiempo prolongado que los pacientes se inmovilizan, ya que esto acentúa la hipotrofia muscular y reduce la expectativa de deambulación[16].

El tratamiento quirúrgico en pacientes pediátrico con OI consiste en la colocación de clavos intramedulares con sistema de telescopaje (los cuales aumentan su longitud, conforme el crecimiento óseo). Este procedimiento se realiza en todos los huesos largos de carga (fémur, tibia y en algunos casos húmero), su uso está recomendado en pacientes con OI tipo III y IV en algunos casos los tipos I con múltiples fracturas o deformidades femorales que condicionaran alguna fractura futura[17](figura 5). Las posibles complicaciones de la colocación de un clavo telescopado son: migración del clavo, ausencia de telescopaje, fracturas corticales por el clavo, lesiones en la placa de crecimiento, sangrado, rotación de los fragmentos, infección en tejidos blandos e infección ósea[17], cabe recalcar que la aplicación de BF posterior a una osteotomía (ya sea intravenoso o vía oral) no causa retraso en la consolidación como lo demuestran Munns en 2004 y Pizones en 2005[18]

Figura 5. Tratamiento quirúrgico en pacientes con osteogénesis imperfecta: No hay un tratamiento quirúrgico especifico; cada tipo de paciente debe individualizarse según edad, marcha, y deformidad. El objetivo del tratamiento quirúrgico es que el hueso sea cilíndrico para posteriormente realizar cambio de clavo al clavo telescópico para que permita el crecimiento óseo de los pacientes. El tratamiento global permitirá al paciente mayor independencia y la capacidad de marcha.

Los pacientes con OI tipo I deben mantener un peso adecuado para la estatura, además de realizar actividad física regularmente y adecuada a su condición (no trampolines ni deportes de contacto). Para pacientes con OI tipo III, IV y V la terapia física acuática es útil, se debe complementar con terapia ocupacional, para la enseñanza de actividades de la vida diaria. A los padres de pacientes recién nacidos con OI se les debe enseñar prácticas seguras para cambio de pañal, cargado y alimentación. En los pacientes con fracturas o cirugías ortopédicas, la rehabilitación es de vital importancia ya que reduce el riesgo de retraso en la consolidación y pseudoatrosis[15].

Dentro del tratamiento farmacológico, los bifosfonatos (BF) se han empleado como terapia compasiva en la OI desde 1992 en Montreal[19] y desde 1998 en México. Son fármacos que se usan en pacientes con diversos trastornos como como osteoporosis (OP), enfermedad de Paget, mieloma múltiple, hipercalcemia y cáncer con metástasis óseas[20], sin embargo, su indicación en la OI se ha extendido dentro de los protocolos de tratamiento. Los BF que frecuentemente se usan para el tratamiento en OI son los nitrogenados (pamidronato, alendronato, risendronato y ácido zoledrónico (AZ)) Su uso se fundamenta en el incremento que producen en la DMO de los pacientes con OI, esta terapia tiene como objetivo disminuir la frecuencia de fracturas. Los BF pueden ser administrados por vía oral o por infusión intravenosa, sin embargo, se ha estudiado que existe un efecto terapéutico superior con los BF administrados por vía intravenosa[21] La infusión cíclica de BF mejora el dolor crónico, tiene menores efectos secundarios gastrointestinales, mayor biodisponibilidad, ajuste de la dosis por peso y mejor apego al tratamiento[3]

El AZ es un BF de tercera generación, el cual tiene una afinidad más alta por la hidroxiapatita que cualquier otro BF del mismo grupo, esta afinidad hace que la acción del AZ sea 850 veces más potente para inhibir al osteoclasto e incrementa 150 veces más la masa ósea trabecular comparado con los efectos del pamidronato, también se ha visto que el AZ ejerce actividad anabólica al estimular la diferenciación del osteoblasto [20].

Posterior a la aplicación del AZ, aproximadamente el 55% de la dosis llegará al hueso, de donde se liberará lentamente al torrente sanguíneo. El 45% de la dosis se excretará sin cambios en la orina en 24 horas posterior a la aplicación; dado que la excreción del AZ es por vía renal, antes de aplicarse, se deberán conocer la función renal y la filtración glomerular[20].

Durante la administración de cualquier tipo de BF, los pacientes deberán mantener niveles séricos de 25-hidroxivitamina D (25 OHD) por encima de 30ng/ml mediante el consumo de una dieta alta en vitamina D (VD) con: lácteos, verduras verdes como brócoli, acelgas o espinacas, nueces, almendras y pescados como atún y salmón, o con suplementos orales[22,23]

La indicación para el tratamiento en pacientes con OI depende del fenotipo clínico y el potencial de crecimiento de cada paciente[24], sin embargo, existen casos en donde el tratamiento es necesario como[25]:

- Presencia de fracturas por compresión vertebral independientemente de la DMO
- 2 o más fracturas en huesos largos por año durante 2 años o deformidad en algún hueso largo de carga (fémur, tibia)[19]
- Una Densitometría ósea (DXA) con Z-score por debajo de -2, especialmente en pacientes con formas hereditarias

Inicialmente el BF de elección para el tratamiento de pacientes pediátricos con OI fue el pamidronato, el cual se administraba 3 días consecutivos cada 3 meses por 4 ciclos[26]. Posteriormente con el advenimiento del ácido zoledrónico (AZ), una molécula más eficaz y más potente que el pamidronato, se inicio el uso de este nuevo fármaco, administrándolo semestralmente de manera intravenosa[27]. La terapia con bifosfonatos es eficaz, y ha mostrado generar un incremento en la DMO en columna de hasta el 13% y en cuello femoral de hasta el 7%, además presenta una reducción de fracturas en huesos largos de hasta el 30 % en pacientes con OI tipos I (leves) y de hasta el 60% en pacientes con OI tipos III y IV (moderados y severos)[28]. Actualmente en la república mexicana hay pocos centros de aplicación de BF para pacientes pediátricos con OI, el medicamento que se administra con mayor frecuencia es AZ a una dosis semestral de 0.05 mg/kg/dosis o

anual a una dosis de 0.1 mg/kg/dosis, sin embargo, en algunos centros pediátricos aún administran pamidronato vía oral por su costo.

Existen varias complicaciones reportadas en la literatura que se pueden asociar al uso crónico de BF, como la osteonecrosis mandibular y las fracturas femorales atípicas (FFA). La osteonecrosis de mandíbula es uno de los efectos adversos mayormente reportados en la literatura en pacientes adultos con cáncer tratados con altas dosis de BF, sin embargo, aun no existe en la literatura un reporte de osteonecrosis de mandíbula en pacientes pediátricos tratados con BF[3].

En el 2005 se publicó el primer reporte de una FA en un paciente adulto con OP, se reportó como un efecto adverso raro que se presentó con la terapia crónica de BF. Actualmente se considera que el riesgo de presentar una FA en adultos con OP tratados con BF es de 3.2 a 50 casos por cada 100,000 personas al año[20]. Para reducir esta incidencia se han creado protocolos de descanso terapéutico de BF (tratamiento Holiday), en donde se recomienda suspender la administración de pamidronato o alendronato posterior a los 5 años de uso y AZ posterior a 3 años. Este descanso terapéutico esta bien estudiado en pacientes adultos, sin embargo, en niños aun no conocemos esta indicación.

Antecedentes

Una de las complicaciones que se presenta por la administración crónica de bisfosfonatos son las fracturas atípicas (FA); también conocidas como fracturas femorales atípicas (FFA), las cuales han causado interés mundial en los últimos años[29].

Se ha estudiado que los BF tiene una asociación con la presencia de FA, ya que estos poseen un mayor grado de afinidad por la hidroxiapatita; esto hace que los BF se acumulan dentro del osteoide hasta por 10 años, [29,30] liberándose de la matriz ósea cada vez que el osteoclasto comienza una nueva fase de resorción ósea, causando apoptosis de los osteoclastos y una supresión del remodelado óseo, lo que favorece la aparición de alteraciones en la mineralización y microfracturas. Estas microfracturas se localizan en las zonas de alto índice de remodelación ósea, como la región subtrocantérica y la diáfisis femoral[31]. El alendronato es el bifosfonato que más registros tiene en la literatura en relación con FA, especialmente con tratamientos que oscilan entre los 3 a 8 años, en los que la biopsia ósea muestra una severa supresión de los osteoclastos.[32–34]

Las FA, se presentan de manera espontanea y pueden ser fracturas completas o incompletas, pudiendo, en ambos casos, ser bilaterales. Las fracturas completas afectan la totalidad de la diáfisis, tienen normalmente un trazo transverso u oblicuo corto con formación de una espícula medial, este tipo de fracturas no son conminutas. Las fracturas incompletas afectan exclusivamente una de las corticales diafisiarias, normalmente la lateral. Radiográficamente se observa una línea transversa radiolucida en la zona diafisiaria femoral con abombamiento de la cortical lateral y presencia de reacción perióstica[35] Desde el punto de vista clínico, estas fracturas se caracterizan por presentar dolor en la ingle, muslo o cintura, algunas de ellas aparecen después de un traumatismo de baja energía como sentarse en una silla o en la taza del baño.

Para facilitar la identificación y tipificación las fracturas atípicas, la American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) ha establecido una serie de criterios mayores y menores (tabla 2), para que una fractura sea considerada como atípica, debe estar relacionada con el uso prolongado de BF y debe cumplir 4 de los 5 criterios mayores. Los criterios menores, aunque frecuentemente se encuentran asociados a este tipo de fracturas, pueden, o no, estar presentes en la totalidad de los pacientes[35].

Criterios mayores	Criterios menores
Localización en cualquier punto de la diáfisis femoral, desde la porción distal del trocánter menor hasta la porción proximal de la prominencia supracondílea de la metáfisis femoral distal.	Posibilidades de reacción perióstica localizada en cortical externa
Asociada a ausencia de traumatismo o a un trauma mínimo equivalente a una caída desde la propia altura o menor	Aumento generalizado del grosor cortical de la diáfisis
Trazo transverso o ligeramente oblicuo	Síntomas prodrómicos como dolor en muslo o ingle
Sin conminución	Bilateralidad tanto de los síntomas como de las fracturas
Completas, afectando a ambas corticales y en ocasiones con una espícula medial o incompleta, afectando a la cortical externa	Retraso en la consolidación
	Enfermedades metabólicas óseas asociadas
	Tratamientos farmacológicos asociados.

Tabla 2. Criterios mayores y menores establecidos por la ASBMR para diagnostico de una fractura atípica, al menos debe tener 4 de 5 criterios mayores. Ninguno de los criterios menores es requerido, pero se ha asociado con fracturas atípicas.

Se han reportado FA en reportes de caso, series de casos, y cohortes en pacientes con OI. En la literatura únicamente se encuentran publicadas 4 cohortes retrospectivas de pacientes pediátricos con OI tratados con AZ; solo Vuorimies y cols[36] describen la asociación entre el uso crónico de BF y la presencia de FA Esta cohorte retrospectiva incluye 89 pacientes en los que se presentaron un total de 117 fracturas durante el seguimiento (4.1 años) de las cuales 64 fracturas cumplieron los criterios del ASBMR para ser clasificadas como FA durante el tratamiento con BF. En la Tabla 3 podemos observar las características de las 4 cohortes retrospectivas.

Autor	Año y país	Tipo de estudios	Población	Desenlace	Tiempo de exposición a BF
Nicolaou y cols.[32]	Inglaterra, 2012	Cohorte retrospectiva 2007-2009 niños (BF/No BF)	133 pacientes con OI moderada o severa	11 pacientes Tipo III: 3 Tipo IV: 8 16 FA	6 años
Hegazy y cols.[37]	Canadá 2015	Cohorte retrospectiva niños 1999-2011	72 pacientes con OI tipo III/IV 18 fracturas de fémur	6 FA	5 años
Vuormies y cols.[38]	Finlandia, 2017	Cohorte retrospectiva niños 1990-2012 3 grupos de exposición: 1. continuo 2. intermitente 3. sin tratamiento	89 pacientes con OI moderada o severa	24 pacientes Tipo 1: 11 Tipo 3: 6 Tipo 4: 7 44 fracturas con tratamiento continuo. 20 fracturas en tratamiento intermitente 63 fracturas en pacientes sin tratamiento.	4.1 años
Trejo y cols.[25]	Canadá, 2017	Cohorte retrospectiva niños 1986-2016	30 pacientes con OI tipo III/IV 36 fracturas de fémur	3 con criterios de FA	2.7 años

Tabla 3. Diferentes estudios de cohortes en pacientes con osteogénesis imperfecta para fracturas atípicas con uso de bifosfonatos.

En 2012, se reporto la primera cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos con OI tratados con BF, se realizó una búsqueda intencionada de FA encontrando 16 fracturas con un tiempo promedio de uso de BF de 6 años [32], posteriormente en 2017 Vuormies y cols.[38], reportaron otra cohorte retrospectiva, realizando una división entre los grupos de tratamiento según el tiempo de exposición al BF (sin tratamiento, tratamiento intermitente y tratamiento continuo). Vuormies reportó una incidencia de FA más alta en el grupo del tratamiento continúo comparado con el grupo de tratamiento intermitente (35% vs 15%). Vuormies concluye que no existe un beneficio terapéutico con la administración crónica de bifosfonatos.

Vuormies nos presenta un panorama, en el que pocos habíamos pensado, el medicamento que prometía disminuir el numero de fracturas en pacientes con OI, ahora esta creando fracturas femorales “invisibles”.

En pacientes mexicanos con OI, desconocemos la incidencia de FA asociadas a la administración del AZ, así como el tiempo promedio en el cual se presentará esta complicación. El conocer ambos factores es de suma importancia ya que esto permitiría justificar la suspensión temporal del bifosfonato en un tiempo promedio menor al de presentación de una fractura atípica y poder dar alguna alternativa de tratamiento.

Planteamiento del problema y justificación.

La terapia con BF en OI ha sido empleada desde hace 21 años como terapia compasiva, hoy en día, se considera como un estándar para el tratamiento de esta enfermedad. Esta terapia ha sido usada para incrementar la masa ósea y consecuentemente reducir el riesgo de fracturas hasta en un 39%,[26] al suprimir la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea.

De los estudios revisados anteriormente se puede observar que las 4 cohortes retrospectivas es habitual el uso de BF de forma crónica en pacientes con OI. Las 4 cohortes; todas reconocen la asociación entre el uso crónico de bifosfonatos y la presencia de FA, sin embargo, desconocemos el tiempo de exposición promedio en el cual se presentará esta complicación.

En la población mexicana aún desconocemos la incidencia de FA, pero pensamos que será similar a la reportada en series internacionales del 35%[38].

Por otro lado, los criterios de clasificación de las FA fueron desarrollados en adultos y es deseable confirmar que estos criterios puedan utilizarse con confiabilidad en los pacientes pediátricos con OI, por lo que planteamos el presente trabajo para conocer la incidencia y las características radiológicas de las FA en nuestra población de OI buscando intencionalmente este tipo de fracturas en nuestra población pediátrica. Al mismo tiempo se intenta determinar el tiempo de exposición al AZ necesario para que se presente una FA en la población mexicana y comparar nuestros hallazgos con lo reportado internacionalmente.

Hipótesis.

En general, en la población pediátrica el remodelado óseo sucede a mayor velocidad que en los adultos, por lo cual, podemos hipotetizar que los pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta presentarán en promedio una fractura atípica en un tiempo menor de exposición a los bifosfonatos; por lo que la suspensión del medicamento en pacientes pediátricos tendría que realizarse en forma más temprana a lo reportado en las cohortes de adultos tratados con ácido zoledrónico (promedio 3 años).

Pregunta de investigación.

¿Cual será el tiempo promedio de exposición al acido zoledrónico en niños y adolescentes mexicanos con diagnóstico de osteogénesis imperfecta al momento de presentar una fractura atípica?

Objetivo general

- Describir el tiempo promedio de exposición al acido zoledrónico al momento de presentar una fractura atípica en niños y adolescentes mexicanos con diagnóstico de osteogénesis imperfecta.

Objetivos secundarios

- Estimar la frecuencia de las fracturas atípicas en la población pediátrica con osteogénesis imperfecta del Hospital Infantil de México Federico Gómez y la Fundación Angelitos de Cristal IAP
- Realizar la caracterización radiográfica de fracturas atípicas en la misma población
- Determinar la utilidad de los criterios radiográficos del ASBMR descritos para los adultos y utilizados en la población pediátrica

Método.

Tipo de estudio.

Cohorte de un solo grupo (tipo Méndez)[39], ambispectiva de pacientes pediátricos con diagnóstico de osteogénesis imperfecta y exposición a ácido zoledrónico (figura 6).

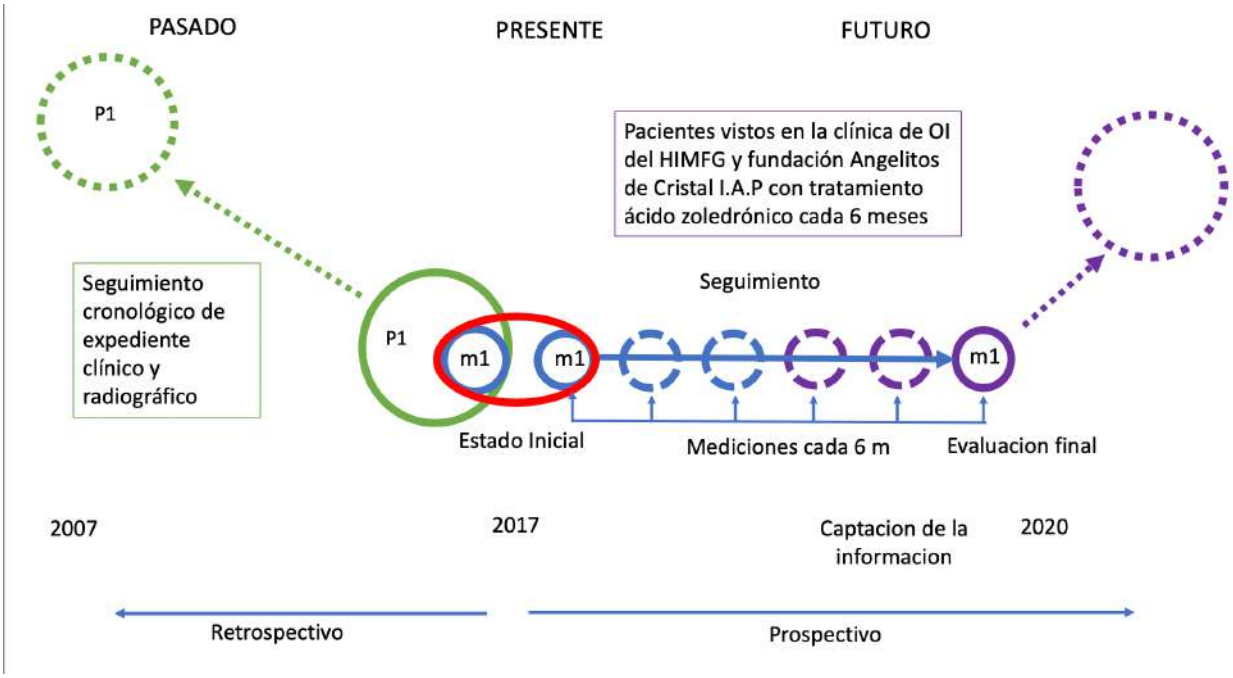


Figura 6: Modelo metodológico del estudio. Estudio de cohorte retrospectiva de un solo grupo. Méndez Ramírez I. Namihira Guerrero D. Moreno Altamirano L. Sosa de Martínez C. El protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis. Editorial Trillas 2ª edición. CdMx. 2016

Bel Ferré M.N., Ingés Novell M., Piñol Moreso J.L. Estudios de cohorte (Revisión). Fisioterapia. 2009; 31(5): 218-22[39]

Variable pronostica: duración del tratamiento con ácido zoledrónico.

Variable de desenlace: presencia de fractura atípica.

Criterios de Elegibilidad

Nuestro universo de estudió fueron los pacientes pediátricos con diagnóstico de OI manejados en el hospital infantil de México Federico Gómez (HIMFG) y aquellos pacientes con el mismo diagnóstico que asistieron a la Fundación Angelitos de Cristal I.A.P.
Ya que la osteogénesis imperfecta es un padecimiento raro, se incluirán todos los pacientes con OI que accedan a participar en nuestro estudio y cuenten con los criterios de elegibilidad, de forma tal que el muestreo de este estudio será por conveniencia

Criterios de inclusión fase retrospectiva (Figura 7):

- Expedientes clínicos y radiográficos completos de pacientes pediátricos (0 a 18 años) con diagnóstico clínico de OI de acuerdo con los criterios de Sillence
- De enero del 2008 a julio 2017
- En tratamiento con AZ.

En el HIMFG y en la fundación angelitos de cristal IAP, se buscó en la base de datos pacientes con diagnóstico de OI, se pidieron los expedientes clínicos para revisar:

- Tipo de OI.
- Presencia de escleras azuladas o grises.
- Presencia de dentonogénesis
- Número de fracturas anteriores a la aplicación del medicamento.
- Número de fracturas posteriores a la aplicación del medicamento.
- Densitometrías de control.

Se pidieron los expedientes radiográficos a archivo imagenológico del HIMFG o a las madres de los pacientes con OI, se buscaron intencionadamente trazos en la zona femoral que pudieran corresponder a una FA según criterios radiográficos de ASBMR.

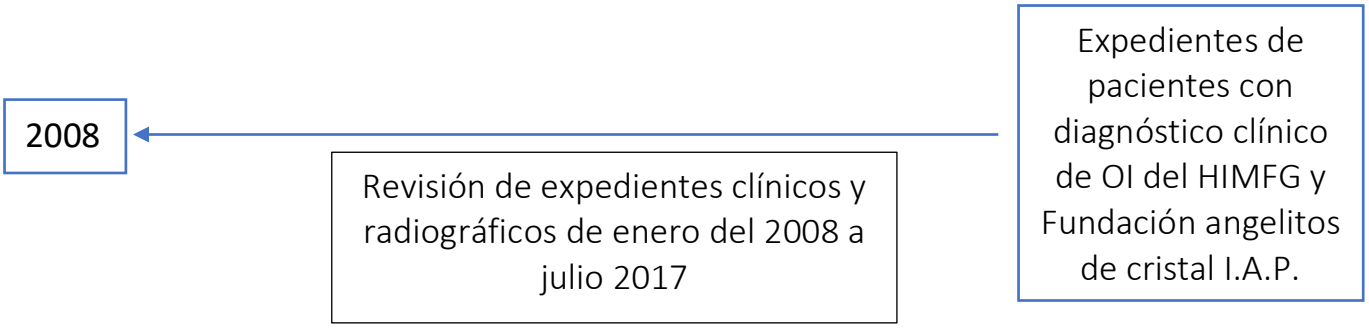


Figura 7. Modelo metodológico de la fase retrospectiva

Criterios de inclusión de la fase prospectiva:

- Pacientes pediátricos de 0 a 18 años, con diagnóstico clínico de OI de acuerdo con los criterios de Sillence.
- Que se encontrarán en tratamiento con AZ o que se fuera a iniciar el tratamiento.

Maniobra:

1. A los pacientes se cumplieron con los criterios de inclusión se les invito a participar en el estudio, firmando la carta de consentimiento informado y asentimiento en caso de pacientes mayores de 7 años[40].
2. Toma de DXA inicial (cuerpo completo, columna) en la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica UNAM/HIMFG
3. Se realizó la toma de laboratorios iniciales (25 OHD, creatinina, albumina, calcio, fosforo, magnesio, fosfatasa alcalina)
4. Exploración física cuidadosa, interrogando intencionadamente dolor en miembros pélvicos o torácicos

5. Toma de placa radiográficas (RX) en proyección AP y lateral de zona de cadera, muslo, y si era considerado toma de RX de pierna, brazo, antebrazo.
6. Se realizó la revisión de placas radiográficas por Dra. Alhelí Bremer y Dra. Patricia Clark para búsqueda intencionada de FA según criterios de ASBMR.
7. Se realizó la suplementación con VD en tabletas cada 24 horas, según edad.
8. Se realizó la administración habitual de AZ 0.05 mg/kg/dosis, diluidos en 100 cc de solución fisiológica para pasar en 90 min. A cada paciente en su respectivo centro hospitalario o por parte de la fundación angelitos de crista I.A.P.

El seguimiento de los pacientes se realizó cada 6 meses, si el paciente presentaba una FA, la administración del AZ era suspendida y se suplementaba con dosis altas de VD dependiendo de parámetros para la edad y niveles de 25 OHD, hasta la consolidación de la fractura, recordemos que la mayoría de los pacientes contaban con clavo telescópico en fémur Esta cohorte se siguió por dos años 5 meses con fecha de inició de octubre del 2017 y fecha de termino marzo del 2020 (Figura 8).

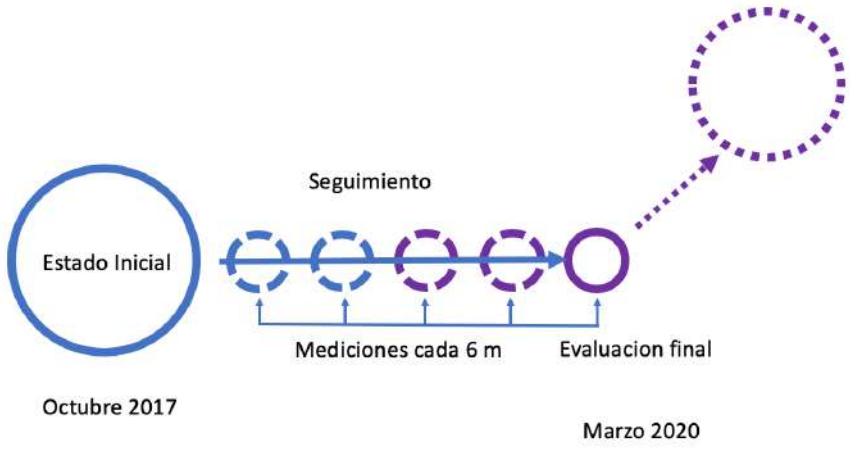


Figura 8. Diagrama de la maniobra de la cohorte prospectiva

Esta investigación fue llevada acabo bajo los lineamientos de la declaración de Helsinki[40] referente a la investigación clínica en humanos. Todos los procedimientos realizados para este estudio estuvieron de acuerdo con los estándares éticos del comité de investigación institucional. Este protocolo de investigación fue aprobado por el comité de investigación ética y bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez bajo el número de referencia HIM 2018/010.

Variables

Variable pronostica:

Variable/Abreviatura	Definición	Escala de medición	Unidad de medición
Tiempo de aplicación del ácido zolendrónico	Tiempo especifico de medicación de ácido zolendrónico	Cuantitativa continua	Número de dosis

Tabla 4. Definición de la variable pronostica

Variable de desenlace:

Variable/Abreviatura	Definición	Escala de medición	Unidad de medición
Fracturas atípicas	Determinada por criterios mayores y menores anteriormente expuestos	Cualitativa dicotómica	SI o NO

Tabla 5: Definición de la variable de desenlace

Variables independientes:

Variable/Abreviatura	Definición	Escala de medición	Unidad de medición.
Fracturas de huesos largos	Discontinuidad en la cortical de algún hueso largo como tibia, fémur, peroné, radio, cubito, humero.	Cuantitativa discreta	Número de fracturas antes y posterior al tratamiento con BF
Peso	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un cuerpo	Cuantitativa continua	kilogramos
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cuantitativa discreta	años
Tipo de Osteogénesis imperfecta	Enfermedad en donde los pacientes presentan fragilidad ósea extrema, se clasifica en 4 tipos según clasificación de Sillence.	Policotómica	Tipo 1 Tipo3 Tipo 4
Densidad Mineral ósea (DMO)	Término usado para referirse a la	Cuantitativa continuas	

	cantidad de hidroxiapatita por gramo al cuadrado		gr/cm^2
Vitamina D (colecalciferol)	Es una provitamina soluble en las grasas y se puede obtener mediante ingestión de alimentos o por la transformación del colesterol o del ergosterol debido a la exposición a los rayos UV	Cuantitativa continua	Según la sociedad de endocrinología USA Suficiente: más de 30 ng/ml Insuficiente: 20-29 ng/ml
Calcio Sérico	Análisis que mide el nivel de calcio en la sangre	Cuantitativo continuo	Valores normales se consideran de 8.5 a 10.2 mg/dL

Tabla 6. Definición de las variables independientes.

ANÁLISIS ESTADISTICO

Para la descripción de la cohorte, para las variables continuas con distribucion normal usaron medias y desviaciones estandar; para las variables continuas sin distribución normal se usaron medianas y rango intercuartil; para las variables categoricas se usaron frecuencias y porcentajes. Para la comparación entre los grupos (niños/adolescentes) de la cohorte prospectiva, se usaron t student pareadas. En cada caso de la cohorte se realizó un análisis de trayectorias identificando el tiempo de toma de BF y el tiempo en que ocurrio una FA.

Para el análisis secundario del la cohorte, subdividimos por edad, creando dos grupos: niños (edad de 2 a 9 años 11 meses) y adolescentes (mayor o igual a 10 años); posteriormente estratificamos por sexo. Con la informacion del análisis de trayectorias se realizó un analisis de Kaplan Meier para definir incidencia acumulada de FA y la duración del tratamiento. Posteriormente se realizó un análisis de regresión de Cox por edad, sexo y tipo de tratamiento para establecer los riesgos de cada variable de interés. Los análisis estadisticos se realizarón con SPSS versión 24.

RESULTADOS:

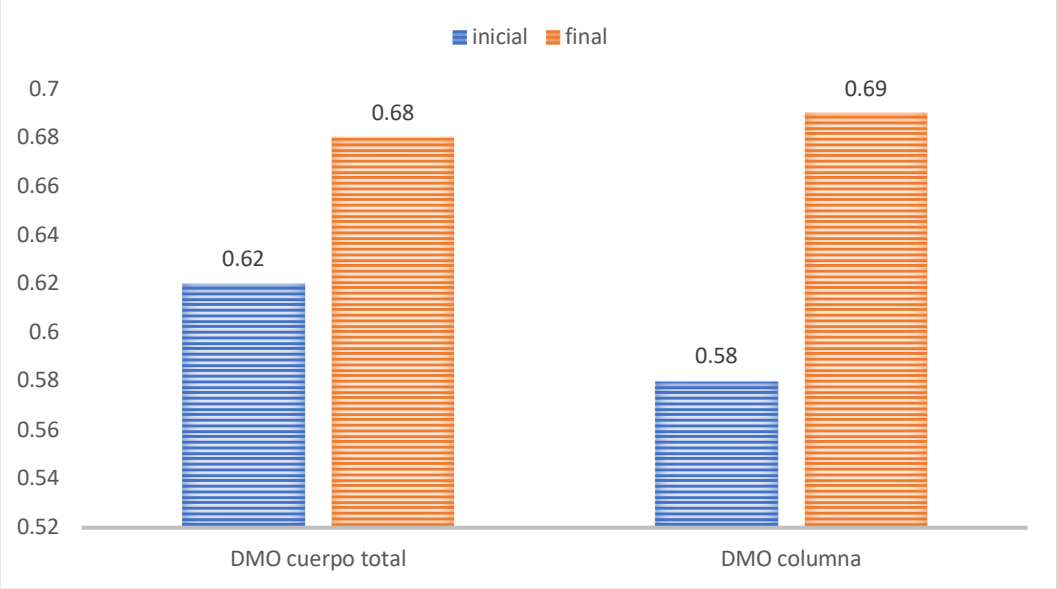
El total de la muestra de esta cohorte fue de 68 pacientes, 38 de ellos se analizaron de manera retrospectiva mediante expedientes clínicos y radiográficos; los otros 30 pacientes tuvieron un seguimiento de manera prospectiva. La edad media de los pacientes fue de 10.5 años, la mitad de la población fue femenina (tabla 7). La población se estudio en conjunto al no encontrar diferencia estadística entre ambos grupos

			Retrospectivo % (n)	Prospectivo % (n)	Total
DEMOGRÁFICOS					
Total, de pacientes			38	30	68
Edad			10.8 ± 4.26	10.2 ± 4.30	10.5 ± 4.26
Sexo		Femenino	55% (21)	43% (13)	50% (34)
		Masculino	45% (17)	57% (17)	50% (34)
Talla cm				109.34 ± 25.34	
Peso kg				31.92 ± 26.70	
CLINICOS					
Tipo de Mutación		Herencia familiar	50% (19)	40% (12)	46% (31)
		Novo	50% (19)	60% (18)	54% (37)
Tipo de OI		Tipo 1	47% (18)	60% (18)	53% (36)
		Tipo 3	40% (15)	30% (9)	35% (24)
		Tipo 4	13% (5)	10% (3)	12% (8)
Deambulación			68% (26)	73% (22)	71% (48)
Escleras azuladas			100% (38)	60% (18)	82% (56)
Dentinogenesis			55% (21)	67% (20)	60% (41)
Total, de fracturas antes del tratamiento con bifosfonato		Tipo 1	7 (4-9)	6 (2-7)	
		Tipo 3	23 (8-31)	7 (3-25)	
		Tipo 4	30 (15-26)	10 (3-22)	
LABORATORIO Y GABINETE					
Pacientes con DXA inicial			55% (22)	100% (30)	
		Creatinina		0.42±0.15	

Laboratorio	Albumina		4.35±0.22	
	Calcio		9.56±0.49	
	Fósforo		5.15±0.77	
	magnesio		2.11±0.23	
	Fosfatasa alcalina		258±90.9	
	Vitamina D		28.2±14.06	

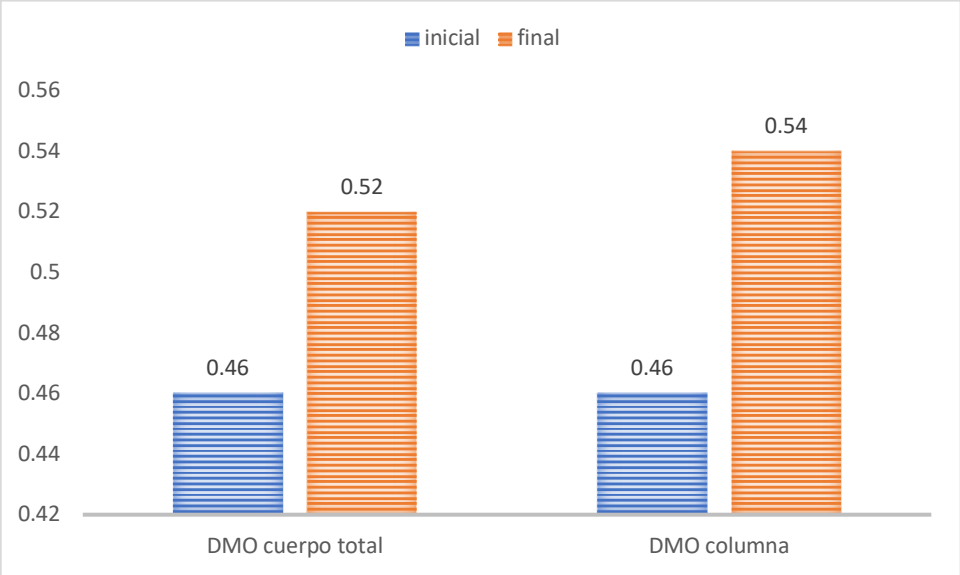
Tabla 7 Caracteristicas basales de la población estudiada. No se encontro diferencia estadistica entre la poblacion prospectiva y retrospectiva, por lo tanto se conjuntaron

En el grupo prospectivo, durante el tratamiento con AZ, se realizó a cada uno de los pacientes un DXA de cuerpo completo y columna de manera inicial y final. El grupo de dividió entre niños (n=15) y adolescentes (n=15). En el grupo de niños el Z-score de cuerpo completo mejoro de -2.29 (±1.78) a -2.04 (±1.89) (p=0.001) mientras que Z-score de columna tuvo un cambio de -2.75 (±1.63) a -2.41 (±1.70) (p=0.005). En el DMO de cuerpo total, el incremento en niños fue del 8% (p=0.001) y en el DMO de columna el incremento fue de 15% (p=0.001) (Gráfica 1)



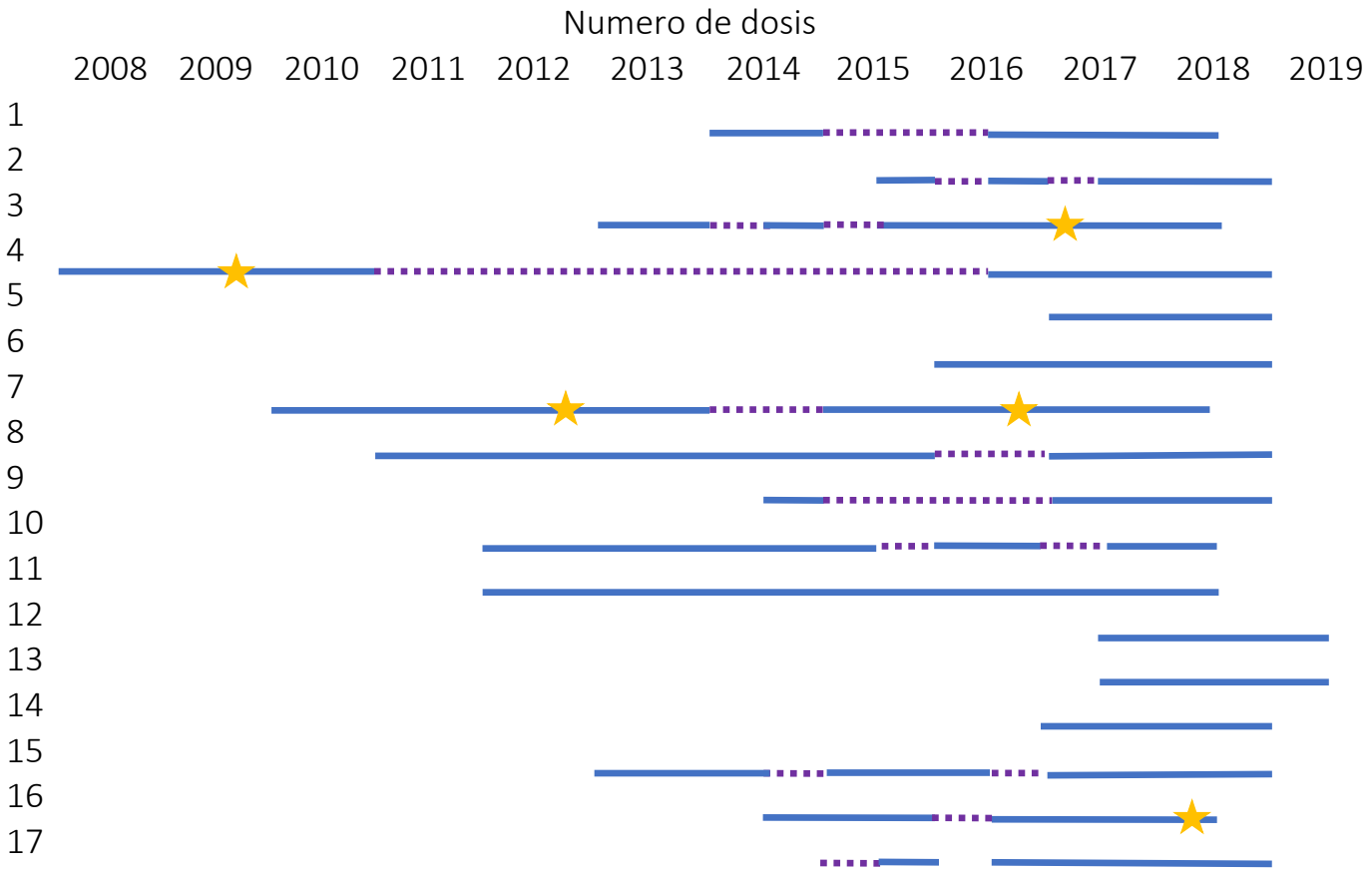
Gráfica 1: Cambio en la DMO en niños con OI tratados con AZ. Ambos cambios son estadísticamente significativos, los cambios en columna fueron del 15% mientras que los cambios en el cuerpo completo fueron del 8%.

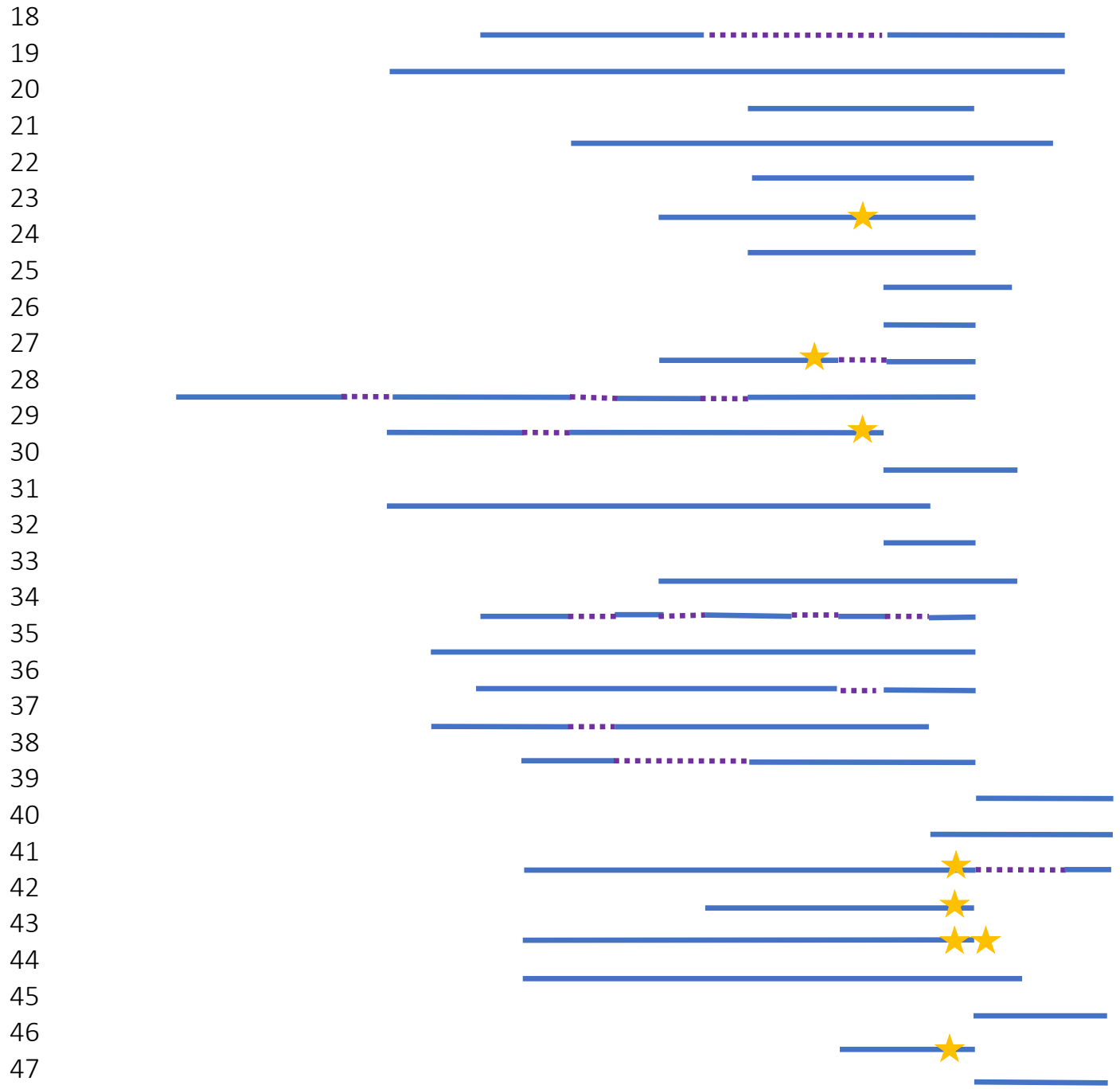
En el grupo de adolescentes el Z-score de cuerpo completo mejoro de -2.65(±1.41) a -2.30 (±1.56) (p=0.054) mientras que Z-score de columna tuvo un cambio de -2.85 (±1.47) a -2.37 (±1.92) (p=0.105). En el DMO de cuerpo total, el incremento en niños fue del 11% (p=0.001) y en el DMO de columna el incremento fue de 14% (p=0.021) (Gráfica 2).



Gráfica 2: Cambio en la DMO en adolescentes con OI tratados con AZ. Ambos cambios son estadísticamente significativos, los cambios en columna fueron del 14% mientras que los cambios en el cuerpo completo fueron del 11%.

El seguimiento de cada uno de los pacientes se documento en un análisis de trayectorias. Durante el periodo de observación algunos pacientes presentaron 1 o más FA. En la tabla 8 es puede observar el análisis de las trayectorias, el periodo de observación fue de 6 a 85 meses. Las líneas solidas indican el tratamiento continuo, las líneas punteadas indican el tratamiento intermitente, las estrellas indican el momento en donde ocurrió la FA. De la totalidad de los pacientes, 3 de ellos presentaron 2 FA en diferentes localizaciones: fémur y humero, tibia o cubito (Tabla 9). Todas las fracturas cumplieron criterios de la ASBMR para ser consideradas FA (Figura 9). En promedio los pacientes que más FA presentaron fueron aquellos con tratamientos continuos.




18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

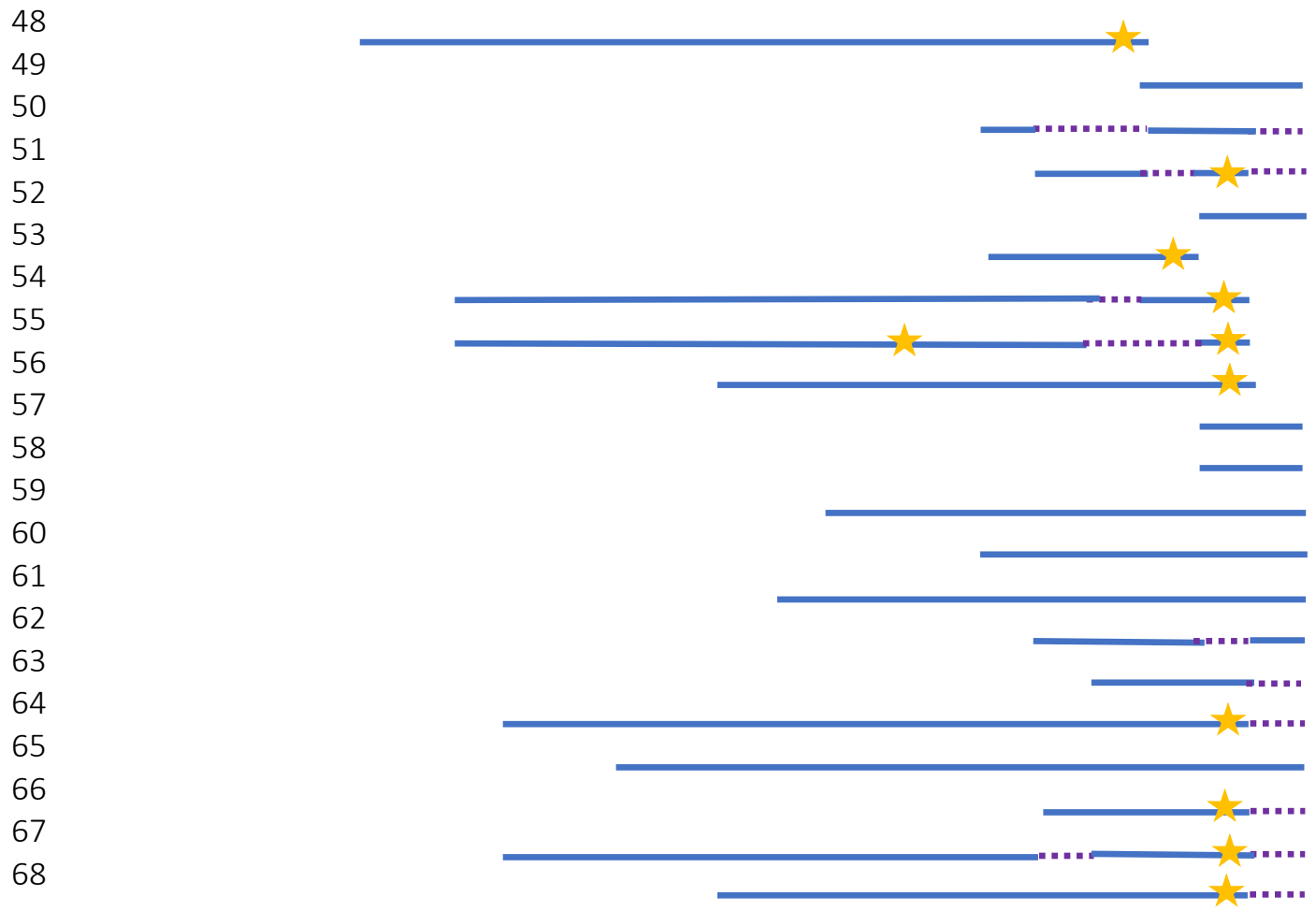


Tabla 8. Análisis de las trayectorias de los pacientes con osteogénesis imperfecta. La línea continua significa la continuidad en las dosis de ácido zoledrónico, las líneas discontinuas significan la no aplicación de medicamento, ya sea por instrucción médica (por cirugía) o por falta de apoyo económico, las estrellas son los eventos de fracturas atípicas

Criterios de la ASBMR		Número de FA que cumplieron el criterio
Localización	Zona subtrocantérica	11
	Zona Diafisiaria	9
	Zona supracondílea	1
	Humero	1
	Radio	1
	Cubito	1
Asociada a ausencia de traumatismo o a un trauma mínimo equivalente a una caída desde la propia altura o menor		15
Trazo transverso o ligeramente oblicuo		24
Sin conminución		24
Completas, afectando a ambas corticales y en ocasiones con una espícula medial o incompleta, afectando a la cortical externa		8
La línea de fractura se origina en la corteza lateral		24
Engrosamiento localizado en el periostio en el endostio de la corteza lateral (abombamiento lateral)		24
Aumento generalizado en el grosor cortical de la diáfisis femoral		8
Síntomas prodrómicos unilaterales o bilaterales, dolor sordo en ingle o muslo		19
Fractura femoral bilateral		1

Tabla 9. Características radiográficas según los criterios de la ASBMR para fracturas atípicas. Según los criterios de la ABSMR las FA solo se localizan de la región subtrocantérica a la región supracondílea del fémur, sin embargo, encontramos FA en otros huesos como humero y cubito (también huesos largos)

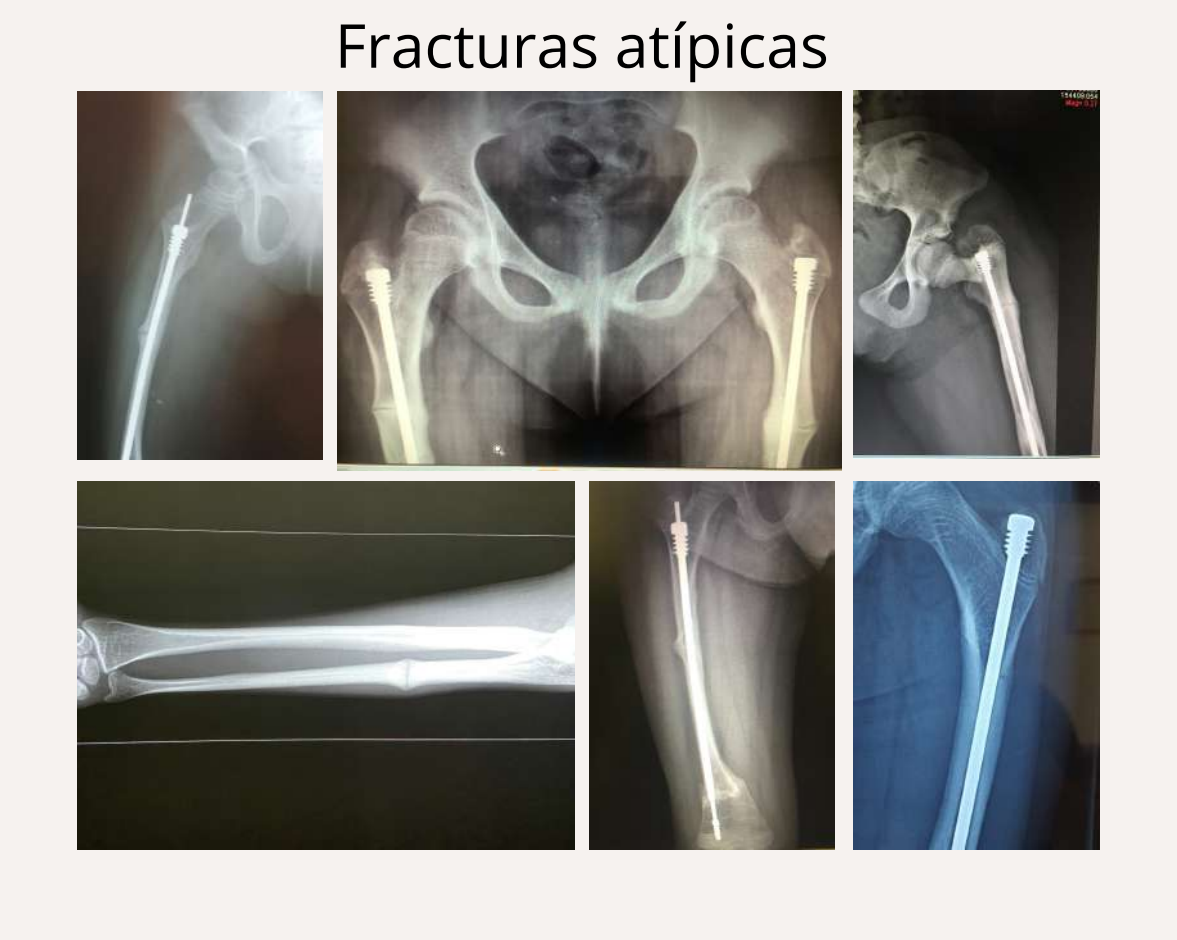


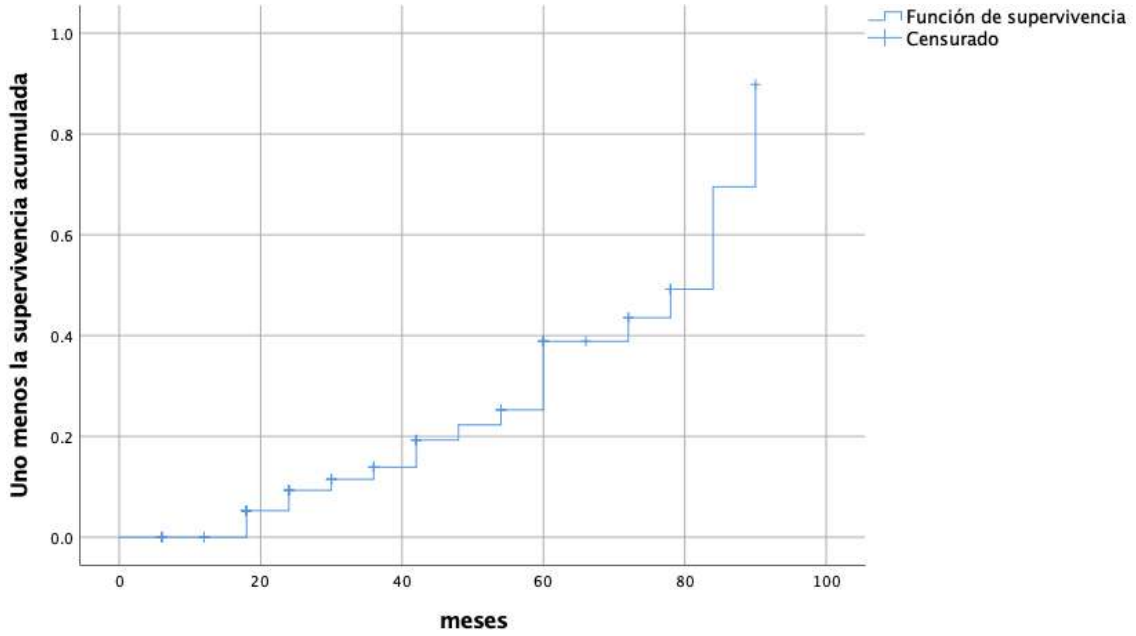
Figura 9. Fracturas atípicas encontradas en pacientes pediátricos con uso crónico de AZ, en todas las imágenes se pueden observar los abombamientos laterales seguidas de la fractura de lateral a medial del hueso.

De los 68 pacientes seguidos en la cohorte, 21 presentaron al menos una FA (31%), de estos 67% fueron hombre y el 76% fueron mayores de 10 años (adolescentes). De las 21 FA 16 (76%) de ellas se presentaron con tratamiento continuo y 5 con tratamiento intermitente (24%). 17 de las 21 fracturas se presentaron con 3 o más dosis de AZ (Tabla 10). El tipo de OI de cada paciente se presenta en la misma tabla.

Tipo de OI	Edad	Sexo	Número de dosis	Localización	Tipo de tratamiento
1	15	F	10	Fémur	C
1	11	M	6	Fémur	C
1	12	F	10	Fémur bilateral	C
4	6	F	3	Fémur	C
3	15	M	15	Fémur	C
3	3	F	3	Fémur	I
3	15	M	4	Fémur	C
4	8	M	14	Húmero	C
4	18	F	9 y 13	Fémur y cubito	C
3	10	M	10	Fémur	C
1	12	M	14	Fémur	C
3	9	M	4	Fémur	C
1	15	M	12	Radio	I
1	15	M	9	Fémur	C
3	8	M	6	Fémur	I
3	14	M	3	Fémur	I
3	12	M	6 y 12	Fémur derecho e izquierdo	C
4	14	F	7	Fémur	I
1	14	M	6	Fémur	C
4	10	M	3	Fémur	C
1	11	F	10	Fémur	C

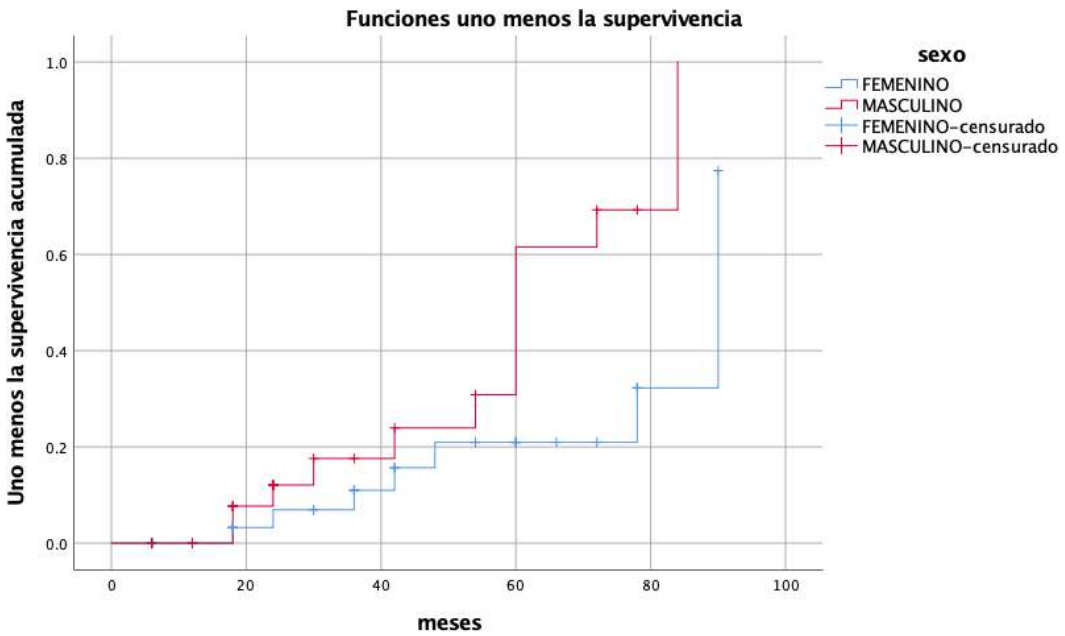
Tabla 10. Fracturas atípicas presentadas en el tiempo de seguimiento de la cohorte del 2008 al 2020. La mayoría de las fracturas se observaron en tratamientos continuos. OI: osteogénesis imperfecta, F: femenino, M: masculino, C: tratamiento continuo, I: tratamiento intermitente.

Realizamos un análisis de supervivencia tipo Kaplan Meier, encontrando que los niños con OI bajo un tratamiento con AZ presentarán una FA en un tiempo promedio de 69 meses (IC95% 61-76 meses) (Gráfica 3).



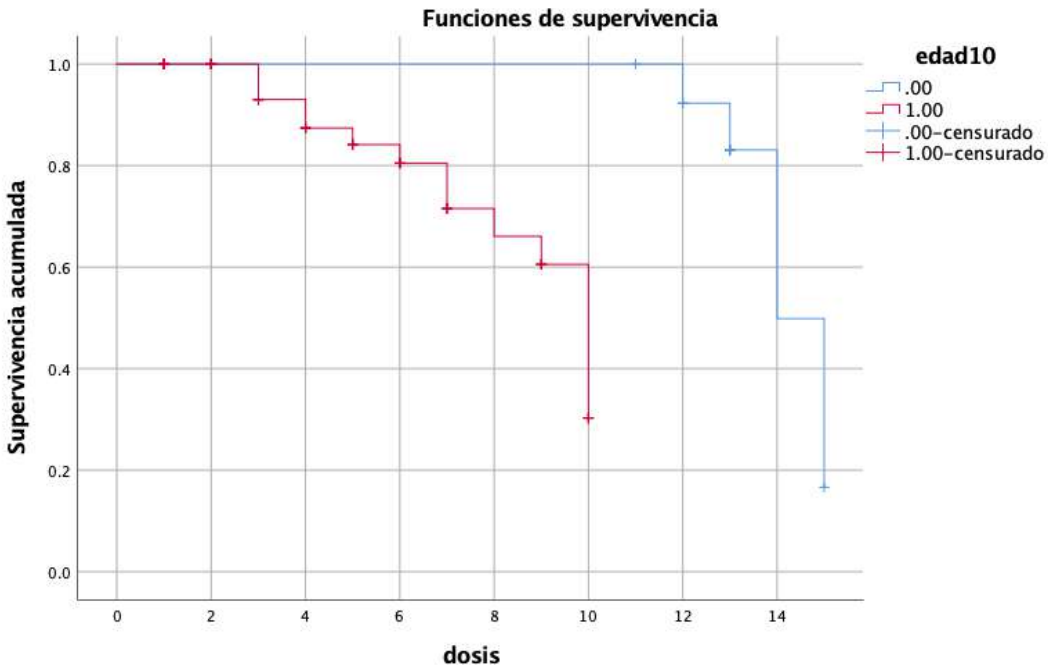
Gráfica 3: Gráfica de Kaplan-Meier (uno menos la supervivencia acumulada) para la estimación del tiempo de tratamiento con AZ para la presencia de una FA.

También se realizó en análisis de Kaplan Meier estratificado por sexo, encontrando que los pacientes masculinos presentan una FA en un tiempo promedio de tratamiento con AZ. De 60 meses (IC 95% 50.2-70.3) en comparación con el grupo de las mujeres que presentan una FA en un tiempo promedio mayor de tratamiento 77 meses (IC95% 67.5-89.9) p=0.12 (Gráfica 4).



Gráfica 4: Gráfica de Kaplan-Meier (uno menos la supervivencia acumulada) estratificada por genero (masculino vs femenino) y el tratamiento con BF (p=0.021).

Finalmente se estratifico a los pacientes por edad en dos grupos (niños y adolescentes) los adolescentes presentaron una FA posterior a 48 meses de tratamiento (IC 95% 45.6-55.5) mientras que el grupo de niños presentó una fractura a los 84 meses de tratamiento (IC95% 81.6-88.8) p=0.001 (Gráfica 5). Se realizó una regresión de Cox con factores más importantes como edad, sexo y tipo de tratamiento (continuo vs intermitente) encontrando que los pacientes masculinos con OI tienen un HR de 3.13 (IC95% 1.18-8.26) p=0.021 veces más riesgo de presentar una fractura atípica que las mujeres.



Gráfica 5: Gráfica de Kaplan-Meier (uno menos la supervivencia acumulada) estratificada por edad (adolescentes vs niños) p=0.001.

Discusión:

En el presente estudio describimos las características de una cohorte de 68 niños y adolescentes con OI tratados con AZ en México, en esta cohorte registramos específicamente el tiempo de exposición de cada paciente al AZ necesario para presentar una FA. El uso de BF en niños y adolescentes con OI se ha utilizado durante más de 10 años como tratamiento compasivo para aumentar la DMO y reducir el número de fracturas.

Se ha informado que el tratamiento con BF es eficaz para reducir el número de fracturas que presenta un paciente con OI y en incrementar la DMO en cadera y columna. Nosotros en esta tesis nos adecuamos a las reglas de la ISCD para la toma de DXA en niños, quienes sugieren tomar el estudio de cuerpo completo y columna para una medición más precisa y así disminuir el sesgo de los clavos telescópicos dentro del paciente. En el análisis que realizamos a los estudios tomados a los pacientes de la cohorte prospectiva, encontramos un cambio de la densitometría inicial a la final del 8-11% en cadera y de hasta el 15% en columna. Tomamos los estudios cada 6 meses como control y por seguimiento al protocolo de la fundación Angelitos de Cristal IAP, sin embargo, los cambios de los estudios tan cercanos eran mínimos o nulos por lo cual, recomendamos a la fundación cambiar el protocolo de estudio para realizar el DXA cada año y agregar 25 OHD (que deben de estar en niveles mayores a 30 ng/dL), pruebas de función renal para mayor seguridad en la aplicación de AZ para el paciente, además de placa lateral de columna, el cuestionario intencionado de dolor y proyecciones AP de miembros pélvicos y torácicos cada año. También sugerimos el asesoramiento de un endocrinólogo pediatra y una nutrióloga pediatra para mejor manejo de los pacientes.

En nuestro análisis encontramos que el tiempo promedio de exposición al AZ para presentar un FA fue de 69 meses, sin embargo; cuando el grupo fue desagregado por sexo, los pacientes masculinos presentaron una FA con un tiempo de exposición menor comparado con el grupo de las mujeres (60 vs 77 meses). Al segmentar al grupo por edad (niños y

adolescentes) el grupo de adolescentes presentó una FA con menos tiempo de exposición al AZ que el grupo de niños (48 vs 84 meses); finalmente, también encontramos que los varones tuvieron un riesgo mayor de presentar una FA con un HR 3.13 (IC 95% 1.18-8.26, p=0.021).

En la búsqueda bibliográfica que se realizó para los antecedentes de esta tesis, encontramos cuatro cohortes de pacientes pediátricos con OI con objetivos similares a los de nuestro estudio, buscando una asociación entre el tratamiento crónico con BF y la presencia de FA. Las cuatro cohortes incluyeron pacientes con OI moderada o severa mientras que, en nuestro estudio, también incluye pacientes con OI leve, basados en la medición del DXA en donde el Z-score debía estar en -2DE por debajo de los valores de referencia normales.

Nuestro estudio combina dos grupos: un análisis retrospectivo de 38 casos y, además, un seguimiento prospectivo de otros 30 casos, encontramos 21 fracturas atípicas en 24 pacientes, la mayoría de las fracturas se encontraban en fémur (sitio mayormente radiografiado), sin embargo, en el grupo de pacientes que fueron seguidos de forma prospectiva encontramos un hallazgo no descrito en las cohortes previas que fue la presencia de tres fracturas en localizaciones no descritas previamente como el brazo y el antebrazo, estas fracturas cumplían todos los criterios de la ASBMR para una FA excepto la localización anatómica. Hasta donde sabemos, sólo en 2014, Carpintero comunicó un caso clínico de fractura de tibia en un paciente pediátrico con OI tipo IV relacionado con el uso crónico de pamidronato (9 ciclos), que cumplía los criterios de la ASBMR[33].

A diferencia de otras cohortes, que solo reportaron el número de fracturas atípicas que se reportaron en la población estudiada, nosotros además realizamos un análisis según sexo y edad, encontrando algunas características interesantes: El 31% de nuestra cohorte presentó al menos una fractura atípica, un poco por encima del rango de otras cohortes (8-26%,) y la media de exposición al tratamiento antes de presentar una fractura atípica fue

de 69 meses (5.5 años) que coincide con el tiempo de presentación de fracturas atípicas de otras cohortes (4.1-6 años).

Durante el análisis de las trayectorias, encontramos que los pacientes con tratamientos intermitentes presentan menos FA comparados con los pacientes con tratamiento continuo (24% vs 76%). No está claro si los niños expuestos continuamente al AZ podrían tener una sobre supresión del recambio óseo como se ha informado en los adultos. A raíz de esta característica en los adultos en tratamiento con BF, se propuso un periodo de vacaciones terapéuticas, para reducir la aparición de FA u otros efectos secundarios poco frecuentes[41–43]. Se necesitan más investigaciones en pacientes pediátricos con uso crónico de BF para aclarar este efecto, sin embargo, parece prudente seguir los mismos consejos terapéuticos que en los adultos y suspender la administración de AZ después de 3 años de tratamiento continuo en los pacientes pediátricos. La mayoría de los pacientes en esta cohorte habían sido tratados quirúrgicamente con antelación de corrección angular de miembros pélvicos, con el uso de clavos Fassier-Duval, por lo que, si el paciente presentaba una fractura atípica ya no era necesario fijarlo, sólo se suplemento con dosis altas de vitamina D para la edad (1200-4000 UI/día) y la suspensión del ácido zoledrónico.

Cabe destacar que, en nuestra cohorte de pacientes, la edad y el sexo fueron factores implicados en la presentación de una FA, los pacientes adolescentes (mayores de 10 años) presentaron más FA que los pacientes del grupo de niños (2-9 años 11 meses) (16 fracturas vs 5), el mayor número de FA en el grupo de adolescentes probablemente obedezca dos factores: al proceso fisiológico de acreción ósea y al cambio histológico que sufre el hueso durante la adolescencia.

Durante la adolescencia se presenta uno de los picos óseos de crecimiento más importante para el cuerpo, el pico de la adolescencia [43], es diferente a los demás picos de crecimiento que presentamos (1, 3 y 6 años) por la gran presencia de hormonas sexuales, que hacen que el hueso crezca a una gran velocidad para desarrollar las características definitivas nuestro hueso, posterior a este gran cambio el esqueleto se mantiene estable hasta los 35

años. Durante este pico de la adolescencia la actividad osteoblastica aumenta; al existir AZ inmerso en la hidroxiapatita, se pudiera sobre-suprimir la función del osteoclasto; y promover la función osteoblastica por el efecto anabólico que tiene el AZ, al mismo tiempo recordemos que los pacientes con OI tienen un defecto en el colágeno tipo I lo que hará un hueso más susceptible a una FA. Como se observo en los resultados de esta tesis, el tiempo para que un paciente del grupo "niños" sufra una FA fue de aproximadamente 84 meses (7 años) por la baja tasa de remodelación comparada con el grupo de "adolescentes"

Otra de las teorías que proponemos es la de los conductos de Havers, recordemos que durante la niñez los huesos largos poseen un menor número de conductos de Havers, los cuales confieren un menor modulo elástico (los huesos mas flexibles). Estos canales se incrementan durante la adolescencia lo cual confiere al hueso mayor resistencia y menor flexibilidad [44] , al existir el AZ inmerso en la hidroxiapatita (recordemos que la molécula de AZ es más rígida que la molécula de hidroxiapatita[45]) estaremos creando huesos más fuertes[30], pero más rígidos, con mayor riesgo a una FA.

Nosotros hipotetizamos que los pacientes pediátricos tratados con AZ sufrirían una FA en un tiempo mayor que un paciente adulto, sin embargo, esto fue parcialmente correcto, los niños presentan una FA con más tiempo de exposición al AZ que los adolescentes (84 vs 48 meses); pues el grupo de niños se comporta totalmente diferente al grupo de adolescentes.

Posterior a este estudio y con todos los antecedentes que existen en la literatura de FA en los adultos, podríamos recomendar que en el grupo de adolescentes se siguiera el mismo esquema de vacaciones terapéuticas con AZ, usar 3 años continuos de tratamiento y descansar uno, realizando consultas seriadas para vigilar dolor, niveles de 25 OHD, y toma de DXA anual. En este momento no sabemos si pamidronato o alendronato muestren el mismo comportamiento en los pacientes pediátricos al ser un BF de menor potencia. Recordemos que los BF actualmente son los únicos medicamentos aprobados para su uso en pacientes con OI, se están realizando estudios con anticuerpos monoclonales

(denosumab) en pacientes pediátricos con OI, sin embargo, los resultados de la fase 3 aún no se ha publicado, por lo que se sugiere no usarlo en menores de 18 años. El denosumab es otro medicamento de reciente uso en la población y en este momento no sabemos las complicaciones del uso crónico de este fármaco

Conclusión.

En este estudio mostramos que hay asociación entre el uso crónico de bifosfonatos y la presencia de fracturas atípicas. Las fracturas atípicas no solo están localizadas en la región femoral, si no al parecer las podemos encontrar en cualquier hueso largo. Los hombres tienen un riesgo más alto de presentar una fractura atípica que las mujeres (3:1) sin embargo necesitamos una cohorte de seguimiento prospectivo con un adecuado control para asegurar dicha asociación.

Limitaciones del estudio.

Esta cohorte estudió la incidencia de las FA, en niños con OI tratados con AZ, nosotros estudiamos la totalidad de los pacientes de esta cohorte de una manera minuciosa, con lo cual encontramos que 21 pacientes tuvieron 24 FA en diferente tiempo y como única exposición encontramos la administración crónica al AZ. Por la naturaleza de la patología que estudiamos en esta tesis (OI) y por ser el AZ el único medicamento que puede incrementar la calidad de vida en estos pacientes, esta cohorte no tuvo un grupo control sin medicamento para corroborar el nivel de asociación por utilizando una metodología ideal. A pesar de que este estudio conto con fondos federales ($10,000), dicho financiamiento no cubrió la totalidad del estudio genético por lo cual el estudio no se llevo acabo y renunciamos a los fondos.

Referencias

1. Tournis S, Dede AD. Osteogenesis imperfecta – A clinical update. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2018;80. doi:10.1016/j.metabol.2017.06.001
2. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *The Lancet*. 2016;387(10028). doi:10.1016/S0140-6736(15)00728-X
3. Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: Advancements in genetics and treatment. *Current Opinion in Pediatrics*. 2019;31(6). doi:10.1097/MOP.0000000000000813
4. Robinson ME, Rauch F. Mendelian bone fragility disorders. *Bone*. 2019;126. doi:10.1016/j.bone.2019.04.021
5. SILLENCE DO. Osteogenesis Imperfecta Nosology and Genetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1988;543(1). doi:10.1111/j.1749-6632.1988.tb55311.x
6. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3. doi:10.1038/nrdp.2017.52
7. Cole WG. Advances in osteogenesis imperfecta. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research*. ; 2002. doi:10.1097/00003086-200208000-00003
8. Jha S, Chapman M, Roszko K. When Low Bone Mineral Density and Fractures Is Not Osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports*. 2019;17(5):324-332. doi:10.1007/s11914-019-00529-7
9. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *Journal of Medical Genetics*. 1979;16(2). doi:10.1136/jmg.16.2.101
10. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: A form of brittle bone disease with a mineralization defect. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002;17(1). doi:10.1359/jbmr.2002.17.1.30
11. Ward LM, Rauch F, Travers R, et al. *Osteogenesis Imperfecta Type VII: An Autosomal Recessive Form of Brittle Bone Disease*.; 2002.
12. Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *American Journal of Medical Genetics, Part A*. 2015;167(12). doi:10.1002/ajmg.a.37365
13. Palomo T, Vilacą T, Lazaretti-Castro M. Osteogenesis imperfecta: Diagnosis and treatment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2017;24(6):381-388. doi:10.1097/MED.0000000000000367
14. Ward LM, Weber DR, Munns CF, Högler W, Zemel BS. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020;105(5). doi:10.1210/clinem/dgz294
15. Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. *Current Osteoporosis Reports*. 2016;14(1). doi:10.1007/s11914-016-0299-y
16. Gutiérrez-díez MP, Gutiérrez MAM, Tato LP, García JIP, Bueno AM. Osteogénesis Imperfecta : Nuevas Perspectivas. *Revista española Endocrinología Pediatrica*. 2013;4.

17. Georgescu I, Vlad C, Gavriliu TŞ, Dan S, Pârvan AA. Surgical treatment in Osteogenesis Imperfecta - 10 years experience. *Journal of medicine and life*. 2013;6(2).
18. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: An update on clinical features and therapies. *European Journal of Endocrinology*. 2020;183(4):R95-R106. doi:10.1530/EJE-20-0299
19. Robinson ME, Trejo P, Palomo T, Glorieux FH, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Outcomes After Bisphosphonate Discontinuation at Final Height. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019;34(12):2198-2204. doi:10.1002/jbmr.3833
20. Bowden SA, Mahan JD. Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. *Translational Pediatrics*. 2017;6(4):256-268. doi:10.21037/tp.2017.09.10
21. Lv F, Liu Y, Xu X, et al. Zoledronic acid versus alendronate in the treatment of children with osteogenesis imperfecta: A 2-year clinical study. *Endocrine Practice*. 2018;24(2). doi:10.4158/EP171910.OR
22. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(4). doi:10.1093/ajcn/87.4.1080s
23. Saraff V, Högler W. Osteoporosis in children: Diagnosis and management. *European Journal of Endocrinology*. 2015;173(6). doi:10.1530/EJE-14-0865
24. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporosis International*. 2016;27(7). doi:10.1007/s00198-016-3515-9
25. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporosis International*. 2016;27(12). doi:10.1007/s00198-016-3723-3
26. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(10). doi:10.1002/14651858.CD005088.pub4
27. Molina J, Gonzáles L. Osteoporosis: Enfoque clínico y de laboratorio. *Medicina & Laboratorio*. 2010;16(3-4).
28. Camacho NP, Raggio CL, Doty SB, et al. A controlled study of the effects of alendronate in a growing mouse model of osteogenesis imperfecta. *Calcified Tissue International*. 2001;69(2). doi:10.1007/s002230010045
29. Giusti A, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systematic review of case/case series studies. *Bone*. 2010;47(2). doi:10.1016/j.bone.2010.05.019
30. Marini JC. Do Bisphosphonates Make Children's Bones Better or Brittle? *New England Journal of Medicine*. 2003;349(5). doi:10.1056/nejmp038103
31. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: A case control study. *Osteoporosis International*. 2009;20(8). doi:10.1007/s00198-008-0805-x
32. Nicolaou N, Agrawal Y, Padman M, Fernandes JA, Bell MJ. Changing pattern of femoral fractures in osteogenesis imperfecta with prolonged use of bisphosphonates. *Journal of Children's Orthopaedics*. 2012;6(1). doi:10.1007/s11832-011-0380-0

33. Caeiro-Rey JR, Etxebarria-Foronda I, Mesa-Ramos M. Fracturas atípicas relacionadas con el uso prolongado de bifosfonatos. Estado de la situación. *Revista Espanola de Cirugia Ortopedica y Traumatologia*. 2011;55(5). doi:10.1016/j.recot.2011.05.002
34. Cheung RKH, Leung KK, Lee KC, Chow TC. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Medical Journal*. 2007;13(6).
35. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJW, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: Clues to the mechanism of increased bone fragility. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(10). doi:10.1359/jbmr.090408
36. Vasanwala RF, Sanghrajka A, Bishop NJ, Högler W. Recurrent Proximal Femur Fractures in a Teenager With Osteogenesis Imperfecta on Continuous Bisphosphonate Therapy: Are We Overtreating? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016;31(7). doi:10.1002/jbmr.2805
37. Hegazy A, Kenawey M, Sochett E, Tile L, Cheung AM, Howard AW. Unusual femur stress fractures in children with osteogenesis imperfecta and intramedullary rods on long-term intravenous pamidronate therapy. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2016;36(7). doi:10.1097/BPO.0000000000000552
38. Vuorimies I, Mäyränpää MK, Valta H, Kröger H, Toiviainen-Salo S, Mäkitie O. Bisphosphonate treatment and the characteristics of femoral fractures in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(4). doi:10.1210/jc.2016-3745
39. Mendez I, Namihira D, Moreno L, Sosa C. El protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis. *Trillas*. 1990;1.
40. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*. 2014;81(3). doi:10.1093/acprof:oso/9780199241323.003.0025
41. Odvina C v., Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CYC. Severely suppressed bone turnover: A potential complication of alendronate therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(3). doi:10.1210/jc.2004-0952
42. Shane E. Evolving Data about Subtrochanteric Fractures and Bisphosphonates. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(19). doi:10.1056/nejme1003064
43. Pasco JA, Lane SE, Brennan-Olsen SL, et al. The Epidemiology of Incident Fracture from Cradle to Senescence. *Calcified Tissue International*. 2015;97(6). doi:10.1007/s00223-015-0053-y
44. Semaan M, Karam E, Baron C, Pithioux M. Estimation of the elastic modulus of child cortical bone specimens via microindentation. *Connective Tissue Research*. 2019;60(4). doi:10.1080/03008207.2019.1570170
45. Kong D, Chen Z. Evaluation of the interaction between hydroxyapatite and bisphosphonate by nonlinear capillary electrochromatography. *Journal of Separation Science*. 2017;40(9):2030-2036. doi:10.1002/jssc.201700028