



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/castellano

Efficacy and safety of alendronic acid in the treatment of osteoporosis in children

Efectividad y seguridad del ácido alendrónico en el tratamiento de la osteoporosis infantil

Alberto Martín Siguero, Vera Lucía Áreas Del Águila, María Teresa Franco Sereno, Ana Isabel Fernández Marchante, Raúl Pérez Serrano and Carmen Encinas Barrios

Pharmacy Unit, Hospital General Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real), Spain.

Abstract

Objectives: to describe the efficacy and safety of the off-label use of alendronate in the treatment of osteoporosis in children and adolescents.

Method: a retrospective study (2008-2014) of all patients under 18 years who were dispensed alendronate for this indication. The criteria for initiating treatment were: bone mineral density with a Z-score ≤ -2.5 SD, a past history of bone fractures without a previous traumatism, and persistent pain. The variables collected were: demographic, treatment-related, clinical, and safety data. The treatment was considered to be effective when there was an increase in bone mineral density up to a Z-score > -2.5 SD.

Results: a total of 12 patients, 8 of them male, with a mean age of 11 years (± 3 SD), were treated with alendronate. After a mean time of treatment of 2.15 years (± 1.2 SD), there was an increase in bone mineral density in all patients, 9 of which achieved a Z-score > -2.5 SD, so the drug was considered effective in 75% of cases. No patient had bone fractures or expressed adverse effects during treatment.

Conclusions: alendronate increased bone mineral density and was well tolerated in all patients, therefore it could be considered as a therapeutic option in the treatment of osteoporosis in children.

KEYWORDS

Alendronate; Osteoporosis; Paediatrics; Bone density; Treatment

Farm Hosp. 2015;39(6):350-357

Resumen

Objetivos: describir la efectividad y seguridad del uso de ácido alendrónico en el tratamiento de la osteoporosis en niños y adolescentes, en condiciones distintas a las autorizadas en la ficha técnica.

Métodos: estudio retrospectivo (2008-2014) de todos los pacientes menores de 18 años a los que se dispensó ácido alendrónico para esta indicación. Los criterios para iniciar tratamiento fueron: densidad mineral ósea con puntuación Z-score $\leq -2,5$ DE, antecedentes de fracturas óseas sin traumatismo previo y dolor persistente.

Las variables recogidas fueron: demográficas, de tratamiento, clínicas y de seguridad. Se consideró efectividad del tratamiento al aumento de la densidad mineral ósea hasta obtener Z-score $> -2,5$ DE.

Resultados: un total de 12 pacientes, 8 varones, con una media de edad de 11 años (± 3 DE), fueron tratados con ácido alendrónico. Tras un tiempo medio de tratamiento de 2,15 años ($\pm 1,2$ DE), se produjo aumento de la densidad mineral ósea en todos los pacientes, 9 de los cuales obtuvieron Z-score $> -2,5$ DE, por lo que el fármaco se consideró efectivo en el 75% de los casos. Ningún paciente presentó fracturas óseas ni manifestó efectos adversos durante el tratamiento.

Conclusiones: el ácido alendrónico incrementó la densidad mineral ósea y se toleró bien en todos los pacientes, por lo que se podría considerar como opción terapéutica en el tratamiento de la osteoporosis infantil.

PALABRAS CLAVE

Alendrónico; Osteoporosis; Pediatría; Densidad ósea; Tratamiento

Farm Hosp. 2015;39(6):350-357

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amsiguero@sescam.jccm.es (Alberto Martín Siguero).

Contribution to scientific literature

The present article intends to analyze the efficacy and safety of a drug currently positioning itself as first line treatment for paediatric osteoporosis due to its oral administration, but with a still limited experience of use. This series of cases demonstrates that its efficacy is high, without any noteworthy adverse effects, and therefore it appears as a valid therapeutic option.

Introduction

Alendronic acid (AA) is a biphosphonate; its primary mechanism of action consists in bone reabsorption by binding to the hydroxyapatite crystals in the bone matrix, thus turning it more resistant to the action of osteoclasts¹. Its indication, according to the product specifications, is for osteoporosis treatment in post-menopausal women, in order to prevent fractures².

Its use in patients under 18-year-of age is conducted outside of its authorization ("off-label")³ for treatment of osteoporosis caused by a reduction in mobility (Duchenne Muscular Dystrophy⁴, cerebral palsy in children, "spina bifida", and bone marrow lesions), bone defect (*osteogenesis imperfecta*, idiopathic juvenile osteoporosis), chronic inflammation (juvenile idiopathic arthritis, systemic erythematosus lupus, bowel inflammatory disease), malnourishment, and bone toxicity of drugs such as glucocorticoids.

Besides calcium and Vitamin D supplements, there are currently no pharmacological treatments for osteoporosis with efficacy and confirmed safety in paediatric patients. There is limited experience with biphosphonates at this age, because they have been studied in reduced groups of patients⁴, and good response has been obtained mainly with intravenous pamidronate in *osteogenesis imperfecta*, though oral AA has started to be used with similar results and no need for hospitalization⁵. Its efficacy and long-term safety are not enough, and therefore its widespread use has not been recommended⁶. The patients who would benefit from treatment would be those with a reduction in Bone Mineral Density (BMD) (Z -score ≤ -2.5 standard deviations (SD) adjusted according to age and gender), and with previously existing associated symptoms, such as fractures caused by low intensity traumatism, vertebral compressions, or disabling bone pain⁷.

Because this is a use outside its approved indication, it is dispensed through the Hospital Pharmacy Unit, according to Royal Decree 1015/2009⁸ and the rules by the Pharmacy Committee in each centre, following the rules by Organic Law 15/1999 for Personal Data Protection. In our hospital, the Outpatient Area Pharmacist must prepare a report before dispensation, which analyzes the need for the medication according to criteria for treatment initiation; this must then be authorized by the Hospital Management.

The objective of the study was to describe the efficacy and safety of the off-label use of AA for osteoporosis treatment in children and adolescents outside its approved indication.

Methods

An observational retrospective study in a third level hospital, including all patients under 18-year-old who were administered AA every two months in the Outpatient Area of the Hospital Pharmacy, between March, 2008 (first dispensation conducted) and August, 2014. Criteria for treatment initiation were: BMD with a Z -score $\leq -2,5$ SD, a history of bone fractures without previous traumatism, and persistent lumbar and lower limb pain.

The variables collected were:

Demographic: Gender and age at treatment initiation.

Treatment-related: Dosing, treatment duration, treatment compliance, and drugs previously and/or concomitantly used.

Clinical: Besides the basal condition, variables determining efficacy were collected, such as BMD at treatment initiation and completion. BMD was measured through bone densitometry in lumbar spine (L2-L4) through Z -score according to age and gender. Treatment was considered effective when there was a BMD increase up to a Z -score over $-2,5$ SD was achieved.

Safety-related: Presence of bone fractures, as well as calcium-phosphate metabolism parameters (CPMP) (calcium, phosphate, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, plasma levels of 25-hydroxyvitamin D3, and calciuria), for an early detection of any potential hypocalcemia, the most severe and relevant adverse effect by this drug.

In order to monitor clinical and safety variables, initial clinical and lab test controls were conducted every 4-6 months, and bone densitometry tests every 6-12 months.

The application for dispensation to outpatients (Athos-APD[®]) was used for identification of patients and anonymized data collection, and the clinical records from the Paediatric Units recorded in the electronic clinical record (Mambrino[®]) were used for information about patient evolution.

All patients received information at the Pharmacy Care Unit, about the adequate way of administration for the AA tablet, without food and without lying down once taken, in order to prevent the symptoms derived from its ability to cause local irritation in the upper digestive tract mucosa, particularly dyspepsia, abdominal pain, or acid reflux^{2,3}. At each dispensation, follow-up for BMD and phosphate & calcium metabolism was conducted, as well as detection of potential adverse effects. and treatment compliance measurement through the indirect method of dispensation records; treatment compliance was considered if over 90%.

A descriptive analysis was conducted, where the continuous variables with normal distribution were expressed as mean value with SD.

Results

Twelve (12) patients, 8 of them male, with 11-year-old as mean age (± 3 SD), were treated with AA. The dosing used for all patients was 10 mg/day. The mean treatment duration was 2.15 years ($\pm 1,2$ SD). All patients were considered compliant. One patient was previously treated with intravenous pamidronate. Concomitant treatments were: calcium in combination with Vitamin D (3 patients), deflazacort drops (3), phenylbutyrate and carnitine with protein restriction (1), and no treatment in the remaining 5 patients.

Basal conditions were: Duchenne Muscular Dystrophy (4 patients), *osteogenesis imperfecta* (3), encephalopathy (2), spinal muscular atrophy (1), agenesis of the corpus callosum (1), and Crohn's Disease (1). (Table 1)

There was BMD increase in all patients. The initial mean BMD was -3.7 (± 1.2 SD), and the final mean BMD in the collected period was $-1,7$ ($\pm 1,4$ SD). Ten patients ended treatment due to improvement according to clinical report, and 2 continued active at the study completion: one of them had to reinstate treatment due to worsening. At the end of treatment, 9 out of 12 patients achieved a BMD with a *Z-score* over $-2,5$ SD, and therefore the drug was considered effective in 75% of patients.

No patients presented bone fractures during treatment. In lab test controls, CPMPs remained within normality in all cases. AA was well tolerated, and no adverse effects associated were detected.

Discussion

There are various studies supporting the use of AA in paediatric osteoporosis secondary to neuromuscular conditions^{4,6,9}, *osteogenesis imperfecta*^{1,5,10,11}, connective tissue diseases¹² or Crohn's Disease¹³. In all these studies, as well as in this one, a BMD increase has been observed, with a reduction in the number of fractures.

Regarding AA dosing, 10 mg/day^{1,7,10,11,13} are used in the majority of studies, including ours, with a variation between 0.2 y 0.3 mg/kg/day.

There are no specific recommendations about treatment duration, but its efficacy and safety have been confirmed during a 3-year period¹⁴. Even though the mean time for use of biphosphonates in this study has been slightly over two years, patients with over four years of treatment duration were also included.

The limited mobility of the majority of the patients in the study leads them to present BMD reduction, as well as an alteration in the trabecular microarchitecture, particularly at vertebral level¹⁵. However, other factors can have an impact on the pathogenesis of osteoporosis

in these patients, such as limited exposure to sunlight, a diet with protein restriction (such as the case of the patient with encephalopathy due to citrullinemia), a reduction in the intake of dairy products (and therefore, of calcium), and the use of other associated treatments, such as glucocorticoids^{4,6}. The latter are used in Duchenne Muscular Dystrophy in order to improve muscular strength at short-term, though they inhibit osteoblastogenesis, they stimulate osteoclastogenesis, and cause a negative balance of calcium in the body¹⁶. Deflazacort causes a lower loss of bone mass than prednisone or methylprednisolone, and therefore it is the glucocorticoid more widely used in these patients⁴.

Although intravenous pamidronate is the most widely used biphosphonate for paediatric patients, particularly for osteogenesis imperfecta, a similar increase in BMD has been described with AA⁵. Given that AA is an oral treatment, no hospitalization is required, and this can lead to an improvement in the quality of life of these patients, higher self-sufficiency, and a more efficient use of healthcare resources^{1,5}.

All patients demonstrated treatment compliance, and no adverse effects caused by AA were detected, either of tolerability or alterations in the phosphate & calcium metabolism. However, due to the study methodology (retrospective, with clinical record information and treatment compliance measured through a single method), it is possible that these data might be underestimated, and some cases of lack of compliance and/or mild adverse effects might have gone undetected⁶.

The study outcomes cannot be extended to all paediatric ages, because no <7-year-old patients were included, and due to the small sample size. It would be necessary to design clinical trials with a higher number of patients, in order to learn about the real efficacy and safety of this drug in paediatric patients, as well as the adequate moment to initiate and interrupt treatment.

As a conclusion, AA increased BMD and was well tolerated in all patients; therefore, it could be considered as a therapeutic option for treatment of paediatric osteoporosis.

Bibliography

1. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Ped.* 2008; 45(2):106-9.
2. Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Fosamax®. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
3. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. *Pediamécum*. Edición 2012. Alendronato. Disponible en : <http://www.pediamécum.es>. Consultado en 26/08/2014.
4. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Márquez de la Plata MA, Medina Cano E, Carmona Vilchez RM. Alendronato en el tratamiento de la osteoporosis secundaria a la distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(2):122-5.
5. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2006;21:132-40.

Table 1. Characteristics of patients and evolution with treatment

Gender	Age of treatment initiation (in years)	Cause of osteoporosis	Basal condition	Date of initiation / end	Time of treatment (in years)	Initial BMD Z-score	Final BMD Z-score	Associated treatment
Male	8	Prolonged immobilization	Duchenne Muscular Dystrophy	March, 2008/ February, 2011	2.9	-3.2	-0.4	Deflazacort
Male*	10	Reduction in mobility	Duchenne Muscular Dystrophy	March, 2008/ August, 2010 May, 2012/ August, 2014	2.4 2.3	-2.6 -2.5	-1.7 -1.1	No
Male	15	Prolonged immobilization	Duchenne Muscular Dystrophy	October, 2008/ December, 2009	1.2	-5.3	-3.8	Deflazacort
Male	8	Prolonged immobilization	Encephalopathy due to metabopathy (citruillemia)	September, 2009/ October, 2013	4	-5.5	-1.9	Protein-restricted diet; phenylbutyrate and carnitine.
Male*	13	Prolonged immobilization	Agnesis of the Corpus Callosum	March, 2010/ August, 2014	4.5	-5	-2.9	Calcium + Vitamin D
Male	7	Reduction in mobility	Duchenne Muscular Dystrophy	August, 2010/ June, 2011	0.8	-2.7	0.2	Deflazacort
Female	12	Bone defect	Osteogenesis imperfecta	October, 2011/ July, 2014	2.8	-5.5	-2.2	Calcium + Vitamin D
Male **	8	Bone defect	Osteogenesis imperfecta	May, 2010/ September, 2011	1.2	-2.8	-1.6	No
Female	10	Bone defect	Osteogenesis imperfecta	March, 2010/ February, 2011	0.9	-3	-1.4	No
Female	12	Chronic inflammation	Crohn's Disease	August, 2009/ December, 2011	2.3	-3.4	-0.7	Calcium + Vitamin D
Male	16	Prolonged immobilization	Spinal muscular atrophy	March, 2009/ May, 2011	2.2	-2.6	-2.4	No
Female	13	Reduction in mobility	Encephalopathy due to VACTERL sequence	March, 2013/ December, 2013	0.6	-4.2	-3.7	No

Mean age at treatment initiation: 11 years (± 3 SD)

Mean time of treatment: 2.15 years (± 1.21 SD)

Initial mean BMD: -3.7 (± 1.2 SD)

Final mean BMD: -1.7 (± 1.4 SD)

* Patients active at the study cut-off point.

** Patient who had previously received 8 cycles of IV pamidronate.

Z-score: Number of standard deviations (SD) of a patient based on the mean BMD in the population of the same age and gender.

6. Palomo Atance E, Medina Cano E, López López CM, Vivar del Hoyo P, Martín Campagne E, Ballester Herrera MJ. Osteoporosis en pacientes con movilidad reducida: respuesta al tratamiento con alendronato. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5(1):29-35.
7. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb; 94(2):400-9.
8. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (BOE nº 174 de 20 de Julio de 2009).
9. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, Karacalioglu AO, Polat A, Yesilyurt O *et al*. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(2):283-6.
10. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, Dastous J, Gales PE, Grogan D *et al*. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):355-64.
11. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R *et al*. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2005; 25:786-91.
12. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A *et al*. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1960-6.
13. Palomo Atance E, López López CM, Ballester Herrera MJ, Martín Campagne E, Giralt Muiña P. Alendronato en la osteoporosis secundaria a la enfermedad de Crohn. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4(1):99-104.
14. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Borrowman N, Gaboury I *et al*. Tratamiento con bifosfonatos para niños y adolescentes con osteoporosis secundaria. (Revisión Cochrane traducida). *The Cochrane Plus*, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
15. Munns CF, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5:262-72.
16. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S166-74.

Aportación a la literatura científica

El presente artículo pretende analizar la efectividad y seguridad de un fármaco que está posicionándose actualmente como primera línea en el tratamiento de la osteoporosis infantil por su administración oral, pero en el que aún la experiencia es reducida. Esta serie de casos demuestra que su efectividad es elevada, sin efectos adversos reseñables, por lo que parece una opción terapéutica válida.

Introducción

El ácido alendrónico (AAL) es un bifosfonato cuyo mecanismo de acción principal consiste en inhibir la reabsorción ósea al adherirse a los cristales de hidroxapatita de la matriz ósea, haciéndola más resistente a la acción de los osteoclastos¹. Está indicado, según ficha técnica, en el tratamiento de la osteoporosis de las mujeres postmenopáusicas para prevenir fracturas².

Su uso en menores de 18 años se realiza en condiciones distintas a las autorizadas ("off-label")³ para el tratamiento de la osteoporosis causada por disminución de la movilidad (distrofia muscular de Duchenne⁴, parálisis cerebral infantil, espina bífida y lesiones medulares), defecto óseo (osteogénesis imperfecta, osteoporosis idiopática juvenil), inflamación crónica (artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal), desnutrición y osteotoxicidad de fármacos como glucocorticoides.

En la actualidad, aparte de los suplementos de calcio y vitamina D, no existen tratamientos farmacológicos para osteoporosis con eficacia y seguridad contrastada en la edad pediátrica. La experiencia con bifosfonatos en esta edad es escasa y limitada ya que se han estudiado en grupos reducidos de pacientes⁴, obteniendo buena respuesta

principalmente con el pamidronato intravenoso en osteogénesis imperfecta, aunque ha comenzado a emplearse el AAL oral con resultados similares y sin necesidad de hospitalización⁵. La eficacia y seguridad a largo plazo son insuficientes por lo que no se recomienda su uso generalizado⁶. Los pacientes que se beneficiarían del tratamiento serían aquellos con una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) ($Z\text{-score} \leq -2,5$ desviaciones estándar (DE) ajustado a edad y sexo) y con existencia previa de síntomas asociados, como fracturas ante traumatismos de baja intensidad, compresiones vertebrales o dolor óseo incapacitante⁷.

Como se trata de un uso en condiciones distintas a las autorizadas, la dispensación se realiza a través del Servicio de Farmacia del Hospital en cumplimiento de lo establecido en el Real Decreto 1015/2009⁸ y la Comisión de Farmacia y Terapéutica del centro, preservando lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. En nuestro Hospital, el farmacéutico del área de Pacientes Externos elabora un informe previo a la dispensación que analiza la necesidad del medicamento de acuerdo a criterios para iniciar tratamiento y que es preciso para que sea autorizado por la Dirección del Hospital.

El objetivo del estudio fue describir la efectividad y seguridad del uso de AAL en el tratamiento de la osteoporosis en niños y adolescentes, en condiciones distintas a las autorizadas en ficha técnica.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel de todos los pacientes menores de 18 años a los que se dispensó AAL cada dos meses en el área de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia entre Marzo de 2008 (primera dispensación realizada) y Agosto de 2014. Los criterios para iniciar tratamiento fueron: DMO

con un Z -score $\leq -2,5$ DE, antecedentes de fracturas óseas sin traumatismo previo y dolor persistente a nivel lumbar y en miembros inferiores.

Las variables recogidas fueron:

Demográficas: sexo y edad al inicio del tratamiento.

De tratamiento: dosis, duración del tratamiento, adherencia al mismo y fármacos empleados previamente y/o concomitantes.

Clínicas: además de la enfermedad de base, se registraron variables determinantes de la efectividad, como la DMO al inicio y al final del tratamiento. La DMO se midió por densitometría en columna lumbar (L2-L4) mediante puntuación Z -score para edad y sexo. Se consideró efectividad del tratamiento al aumento de la DMO hasta obtener una puntuación Z -score superior a $-2,5$ DE.

De seguridad: presencia de fracturas óseas, así como parámetros del metabolismo fosfocálcico (PMFC) (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, paratohormona, 25-hidroxi-vitamina D3 plasmáticos y calciuria), para la identificación precoz de la posible hipocalcemia, el efecto adversos más severo y relevante de este fármaco.

Para la monitorización de las variables clínicas y de seguridad se realizaron controles iniciales clínico-analíticos cada 4-6 meses y de densitometría ósea cada 6-12 meses.

Para la identificación de los pacientes y la recogida de datos de forma anonimizada, se utilizó la aplicación de dispensación a pacientes externos (Athos-APD®) y para la información evolutiva de los pacientes se emplearon los informes clínicos del Servicio de Pediatría registrados en la historia clínica electrónica (Mambrino®).

Todos los pacientes recibieron información en la consulta de Atención Farmacéutica sobre la forma correcta de administrar el comprimido de AAL, en ayunas y sin tumbarse una vez ingerido, para prevenir los síntomas derivados de su capacidad para producir irritación local en la mucosa del tracto digestivo superior, especialmente dispepsia, dolor abdominal o regurgitación ácida^{2,3}. En cada dispensación, se llevaba a cabo un seguimiento de DMO y del metabolismo fosfocálcico, aparte de detección de posibles efectos adversos y medida de la adherencia mediante el método indirecto de los registros de dispensación, considerándose adherente si era mayor del 90%.

Se realizó un análisis descriptivo, en el que las variables continuas con distribución normal se expresan como media con la DE.

Resultados

Un total de 12 pacientes, 8 de ellos varones, con una media de edad de 11 años (± 3 DE), fueron tratados con AAL. En todos, la dosis utilizada fue de 10 mg/día. La duración media de tratamiento fue de 2,15 años ($\pm 1,2$ DE). Todos fueron considerados adherentes. Un paciente fue tratado con pamidronato intravenoso previamente. Los tratamientos concomitantes fueron: asociación de calcio con vitamina D (3 pacientes), deflazacort gotas (3), fenil-

butirato y carnitina junto con restricción proteica (1) y en los 5 restantes ninguno.

Las enfermedades de base fueron: distrofia muscular de Duchenne (4 pacientes), osteogénesis imperfecta (3), encefalopatía (2), atrofia muscular espinal (1), agenesia del cuerpo calloso (1) y enfermedad de Crohn (1) (Tabla 1).

Se produjo un aumento de la DMO en todos los pacientes. La DMO media inicial fue $-3,7$ ($\pm 1,2$ DE) y la DMO media final del periodo recogido fue $-1,7$ ($\pm 1,4$ DE). Diez pacientes finalizaron el tratamiento por mejoría según informe clínico y 2 seguían activos al acabar el estudio, 1 de ellos reinició por empeoramiento. Al final del tratamiento, 9 de los 12 pacientes obtuvieron una DMO con un Z -score superior a $-2,5$ DE, por lo que el fármaco se consideró efectivo en el 75% de los pacientes.

Ningún paciente presentó fracturas óseas durante el tratamiento. En los controles analíticos, los PMFC permanecieron dentro de la normalidad en todos los casos. El AAL fue bien tolerado, sin detectarse efectos adversos asociados.

Discusión

Existen diversos estudios que avalan el empleo del AAL en la osteoporosis infantil secundaria a enfermedades neuromusculares^{4,6,9}, osteogénesis imperfecta^{1,5,10,11}, enfermedades del tejido conectivo¹² o enfermedad de Crohn¹³. En todos estos trabajos se observa, al igual que en este estudio, un incremento de la DMO con disminución del número de fracturas.

Respecto a la dosis de AAL, como en el nuestro, en la mayoría de los trabajos publicados se utilizan 10 mg/día^{1,7,10,11,13}, oscilando entre 0,2 y 0,3 mg/kg/día.

En cuanto a la duración del tratamiento, no existen recomendaciones específicas pero se ha objetivado su eficacia y seguridad durante un período de 3 años¹⁴. Aunque la media de utilización del bifosfonato en el presente estudio es algo más de dos años, se incluyeron pacientes con una duración de más de cuatro.

La limitada movilidad de la mayoría de los pacientes del estudio hace que presentaran una disminución de la DMO así como una alteración de la microarquitectura trabecular especialmente a nivel vertebral¹⁵. No obstante, en la etiopatogenia de la osteoporosis de estos pacientes, pueden existir otros factores como la exposición reducida a la luz solar, la restricción de proteínas en la dieta (como en el caso del paciente con encefalopatía por citrulinemia), la disminución de la ingesta de productos lácteos (y por tanto, de calcio) y el empleo de otros tratamientos asociados como glucocorticoides^{4,6}. Estos últimos son empleados en la distrofia muscular de Duchenne para mejorar la fuerza muscular a corto plazo aunque inhiben la osteoblastogénesis, estimulan la osteoclastogénesis y producen un balance negativo de calcio en el organismo¹⁶. El deflazacort produce una pérdida menor de masa ósea que la prednisona o la me-

Tabla 1. Características de los pacientes y evolución con el tratamiento

Sexo	Edad inicio tratamiento (años)	Causa de osteoporosis	Enfermedad de base	Fecha Inicio/ final	Tiempo tratamiento (años)	Z-score DMO inicial	Z-score DMO final	Tratamiento asociado
Varón	8	Inmovilización prolongada	Distrofia Muscular de Duchenne	Marzo 2008/ Febrero 2011	2,9	-3,2	-0,4	Deflazacort
Varón*	10	Disminución de la movilidad	Distrofia Muscular de Duchenne	Marzo 2008/ Agosto 2010 Mayo 2012/ Agosto 2014	2,4 2,3	-2,6 -2,5	-1,7 -1,1	No
Varón	15	Inmovilización prolongada	Distrofia Muscular de Duchenne	Octubre 2008/ Diciembre 2009	1,2	-5,3	-3,8	Deflazacort
Varón	8	Inmovilización prolongada	Encefalopatía por metabolopatía (citrulinemia)	Septiembre 2009/ Octubre 2013	4	-5,5	-1,9	Restricción proteica, fenilbutirato y carnitina
Varón*	13	Inmovilización prolongada	Agnesia del cuerpo calloso	Marzo 2010/ Agosto 2014	4,5	-5	-2,9	Calcio + Vitamina D
Varón	7	Disminución de la movilidad	Distrofia Muscular de Duchenne	Agosto 2010/ Junio 2011	0,8	-2,7	0,2	Deflazacort
Mujer	12	Defecto óseo	Osteogénesis imperfecta	Octubre 2011/ Julio 2014	2,8	-5,5	-2,2	Calcio + Vitamina D
Varón **	8	Defecto óseo	Osteogénesis imperfecta	Mayo 2010/ Septiembre 2011	1,2	-2,8	-1,6	No
Mujer	10	Defecto óseo	Osteogénesis imperfecta	Marzo 2010/ Febrero 2011	0,9	-3	-1,4	No
Mujer	12	Inflamación crónica	Enfermedad de Crohn	Agosto 2009/ Diciembre 2011	2,3	-3,4	-0,7	Calcio + Vitamina D
Varón	16	Inmovilización prolongada	Atrofia muscular espinal	Marzo 2009/ Mayo 2011	2,2	-2,6	-2,4	No
Mujer	13	Disminución de la movilidad	Encefalopatía por secuencia VACTERL	Marzo 2013/ Diciembre 2013	0,6	-4,2	-3,7	No

Edad media inicio de tratamiento: 11 años (± 3 DE)Tiempo medio de tratamiento: 2,15 años ($\pm 1,21$ DE)DMO media inicial: - 3,7 ($\pm 1,2$ DE)DMO media final: -1,7 ($\pm 1,4$ DE)

* Pacientes activos en el momento del corte del estudio.

** Paciente que había recibido anteriormente 8 ciclos de pamidronato i.v.

Z-score: número de desviaciones estándar (DE) de un paciente a partir de la media de DMO de población de la misma edad y sexo.

tilprednisolona, por lo que es el glucocorticoide más utilizado en estos pacientes⁴.

Aunque el pamidronato intravenoso es el bifosfonato más utilizado en la edad pediátrica, sobre todo en la osteogénesis imperfecta, se ha descrito un aumento de DMO similar con AAL⁵. Al ser un tratamiento oral, con AAL no se precisa ingreso hospitalario, puede contribuir a una mejora de la calidad de vida de los pacientes, una mayor autonomía y a un uso más eficiente de los recursos sanitarios^{1,5}.

Todos los pacientes mostraron ser adherentes sin detectarse efectos adversos al AAL, ni de tolerancia ni de alteraciones en el metabolismo fosfocálcico, aunque por la metodología del estudio (retrospectivo, con información de la historia clínica y medida de la adherencia por un sólo método), es posible que estos datos estén infraestimados y no se hayan detectado faltas de adherencia y/o efectos adversos leves⁶.

Los resultados del estudio no pueden extrapolarse a toda la edad pediátrica, por no incluirse pacientes menores de 7 años y por el pequeño tamaño muestral. Sería necesario diseñar ensayos clínicos con un mayor número de pacientes para conocer la eficacia y seguridad real de este fármaco en la edad pediátrica, así como el momento idóneo para iniciar y suspender el tratamiento.

Como conclusión, el AAL incrementó la DMO y se toleró bien en todos los pacientes, por lo que se podría considerar como opción terapéutica en el tratamiento de la osteoporosis infantil .

Bibliografía

1. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Ped.* 2008; 45(2):106-9.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Fosamax®. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
3. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2012. Alendronato. Disponible en : <http://www.pediamécum.es>. Consultado en 26/08/2014.
4. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Márquez de la Plata MA, Medina Cano E, Carmona Vilchez RM. Alendronato en el tratamiento de la osteoporosis secundaria a la distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(2):122-5.
5. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2006;21:132-40.
6. Palomo Atance E, Medina Cano E, López López CM, Vivar del Hoyo P, Martín Campagne E, Ballester Herrera MJ. Osteoporosis en pacientes con movilidad reducida: respuesta al tratamiento con alendronato. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014;5(1):29-35.
7. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb; 94(2):400-9.
8. Real Decreto 1015/2009, de 19 de Junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (BOE nº 174 de 20 de Julio de 2009).
9. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, Karacalioglu AO, Polat A, Yersizlyurt O *et al*. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst*. 2012;28(2): 283-6.
10. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, Dastous J, Gales PE, Grogan D *et al*. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfect: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):355-64.
11. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, Waber P, Patterson D, Browne R *et al*. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*. 2005; 25:786-91.
12. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A *et al*. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1960-6.
13. Palomo Atance E, López López CM, Ballester Herrera MJ, Martín Campagne E, Giralto Muiña P. Alendronato en la osteoporosis secundaria a la enfermedad de Crohn. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; 4(1):99-104.
14. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Borrowman N, Gaboury I *et al*. Tratamiento con bifosfonatos para niños y adolescentes con osteoporosis secundaria. (Revisión Cochrane traducida). *The Cochrane Plus*, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
15. Munns CF, Cowell CT. Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5:262-72.
16. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics*. 2007;119 Suppl 2:S166-74.