



OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS

CRISTINA TAU.*

Metabolismo Cálculo y Óseo, Endocrinología, Hospital de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires.

Resumen

El tratamiento con bifosfonatos (BP), ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con osteogénesis imperfecta (OI). Los efectos benéficos son el alivio del dolor, la reducción de la incidencia de fracturas, la mejor movilidad corporal y la recuperación en las formas vertebrales. El tratamiento es más efectivo durante el período de crecimiento. Sin embargo hay preguntas que aún no tienen respuesta en relación al tiempo que deberá instituirse el tratamiento, si la vía oral es tan efectiva como la endovenosa, cuál es la mejor dosis, cuándo se deberá suspender el tratamiento, si se conservará la integridad del tejido óseo después de un tratamiento prolongado y cuáles fenómenos ocurren en el tejido óseo después de la interrupción de la terapia.

Palabras clave: osteogénesis imperfecta, bifosfonatos, hueso.

Summary

OSTEOGENESIS IMPERFECTA: TREATMENT WITH BISPHOSPHONATES

Treatment with bisphosphonates (BP) improves the quality of life to patients with Osteogenesis Imperfecta (OI). Beneficial effects are the relief of bone pain, a reduction of fracture incidence, improvement of corporal mobility and recovery of normal vertebral shape. Treatment is less effective after completion of growth. However, a number of important questions remain unanswered, such as how long should the treatment last, whether the oral route is as effective as the intravenous one, which is the optimal dose, how well preserved is the long-term integrity of the bones, and which are the phenomena occurring in bone tissue after interruption of therapy.

Key words: osteogenesis imperfecta, bisphosphonates, bone.

Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) se caracteriza por fracturas a repetición debido a aumento de la fragilidad ósea, y por deformaciones esqueléticas progresivas. La causa es la mutación de los genes (*COL1A1* y *COL1A2*) que codifican la proteína más abundante de la matriz ósea, el colágeno tipo I. Esto origina huesos con menor cantidad de colágeno de inadecuada calidad. Los niños con OI tienen huesos pequeños, finos, con poco tejido trabecular, intensa remodelación ósea y alto riesgo de fracturas. Los pacientes presentan escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta (DI), hiperlaxitud ligamentaria y facilidad para producir hematomas. La incidencia de la enfermedad es de 1/10.000 a 1/20.000 nacidos vivos.¹

Se distinguen 4 tipos según la clasificación de Sillence, que es la empleada habitualmente,^{2,3} y recientemente se han sumado los tipos V, VI y VII.⁴⁻⁶

La OI tipo I es la más frecuente; las fracturas aparecen generalmente después del nacimiento, y aunque cesan durante la adolescencia pueden recurrir con la inactividad y la menopausia. Los pacientes tienen a menudo estatura normal, escasas deformaciones óseas, y en la mitad de los casos pérdida de la audición. Las escleróticas azules frecuentes, y una historia familiar positiva facilitan el diagnóstico. Se dividen a su vez en OI tipos 1B y 1A según presenten o no DI. La mutación, a menudo un alelo nulo *COL1A1*, causa una reducción de 50% en la cantidad de colágeno tipo I.

La OI tipo II es letal durante el período perinatal. Nacen con fracturas múltiples ya presentes durante la vida intrauterina, el esqueleto es muy osteoporótico, las deformaciones son muy severas en huesos largos, presentan aplastamientos vertebrales y platispondilia.

* Dirección postal: Combate de los Pozos 1881, (1245) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: cristinatau1@yahoo.com.ar

La OI tipo III es deformante, progresiva, con mayor frecuencia requiere correcciones ortopédicas. Presenta deformaciones óseas desde el nacimiento y escleróticas azules que se aclaran con la edad, DI, pérdida de la audición y talla muy corta. Numerosas fracturas, la escoliosis progresiva y la platispondilia son comunes. La expectativa de vida está supeditada a las deformaciones torácicas y a la ocurrencia de neumonías a repetición.

El tipo IV varía en severidad, que es intermedia entre los tipos I y III. Los pacientes presentan deformaciones óseas, pequeña talla, y pérdida de la audición. Las escleróticas pueden ser azules o blancas. Se dividen en tipos IVB y IVA según presenten o no DI.

Las OI V-VII tienen características comunes: los niños no tienen DI, las escleróticas son blancas, y todavía se desconocen las mutaciones que los originan, las cuales no estarían relacionadas con el gen del colágeno tipo I.^{4,5}

El tipo V se caracteriza porque los pacientes hacen callos óseos hipertróficos que a veces se confunden con osteosarcomas, y la presencia de una membrana interósea osificada en antebrazo que dificulta la pronosupinación. El tipo VI presenta escoliosis, se distingue histológicamente por la acumulación de osteoide en el tejido óseo. El tipo VII presenta húmeros y fémures cortos, y *coxa vara*.

Tratamiento con bifosfonatos

Actualmente el tratamiento con BP constituye la única terapia disponible para esta enfermedad. Este tratamiento mejora la calidad de vida a los niños con OI, siendo sus principales beneficios la disminución del dolor, la disminución en la incidencia de fracturas y la mejor movilidad corporal.⁷

La fisioterapia, la rehabilitación y las cirugías ortopédicas son complementos adicionales relevantes del tratamiento.⁸ Con la actividad física se evitan las contracturas musculares y la pérdida ósea inducida por la inmovilización. Se utilizan aparatos ortopédicos (ortesis) para proteger los miembros inferiores en las primeras etapas de movilización. Los pacientes pueden pararse o caminar gracias al enderezamiento de extremidades con clavos intramedulares.

La magnitud de la respuesta al tratamiento con BP es función de la etapa de crecimiento en la que se aplique, por lo que se aconseja iniciar el tratamiento lo más temprano posible.⁹

Varios trabajos describen buenos resultados en lactantes con OI tipo III tratados con pamidronato y neridronato¹⁰⁻¹². El pamidronato endovenoso ha sido utilizado en recién nacidos con OI severa tipo III (es reconocida desde el nacimiento por la baja estatura de los pacientes y deformaciones óseas como resultado de las fracturas *in utero*), a los 12 días de vida, con aumento de la masa ósea del hueso cortical, con reducción de las deformaciones óseas y un aumento de masa ósea lumbar de más de 50% después de un año de tratamiento.¹³ El suplemento de calcio y vitamina D es necesario, dada la frecuencia de hipocalcemia sintomática a esta edad. Se han descrito complicaciones en recién nacidos con *distress* respiratorio, por lo que no es aconsejable administrar este tratamiento en estos casos, y si se realiza, deben utilizarse dosis mínimas ya que en bebés se ha señalado al broncoespasmo como complicación del tratamiento.¹⁴ El pamidronato endovenoso es de baja toxicidad y eficaz en casos de severa OI, que a menudo requieren cirugía adicional. El tratamiento temprano previene la escoliosis y la impresión basilar. Estudios realizados utilizando una frecuencia mensual de infusiones endovenosas con pamidronato en bebés con OI tipos III y IV, durante 2,5-6 años, permitieron observar una mejor movilidad y habilidad para caminar.¹⁵ Ocho de 11 bebés estudiados caminaron, ninguno tuvo escoliosis, cifosis, ni impresión basilar. No hubo efectos adversos del crecimiento, de la consolidación de las fracturas, de toxicidad, ni alteraciones de los valores del laboratorio; la talla mejoró (de un Z-score de -5,5 mejoró a un Z-score de -4,8).

Antes del tratamiento, los lactantes con OI severa tienen incrementada la remodelación ósea,¹²⁻¹⁶ lo que se ha relacionado con la inmovilización y fracturas.¹⁷ El tratamiento con BP disminuye los marcadores osteoclásticos significativamente, señalándose una reducción de 53% del índice NTX/creatinina urinario al inicio del tercer ciclo de infusiones, que



se mantiene durante el tratamiento completo, disminución de la desoxipiridolina urinaria libre, y resolución de la hipercalciuria en los niños que la presentaban antes del tratamiento.¹²

Una mejoría de peso y talla, disminución del número de fracturas, y desaparición del dolor también se han observado con neridronato e.v. a 1 mg/kg.dosis, dos días consecutivos cada 3 meses, durante 18 meses.¹¹ En los de mayor edad, se observó el fenómeno de *catch-up* en peso y talla. El tratamiento con neridronato no sería riesgoso para bebés y podría usarse desde los primeros días de vida.

Entre los BP que se utilizan como terapia en niños con OI, el pamidronato e.v. es el mejor estudiado.¹⁸⁻²⁷ En los pacientes pediátricos con OI, el tratamiento disminuye el número de fracturas, mejora la movilidad y por consiguiente, la calidad de vida. Durante el tratamiento, las radiografías muestran bandas densas metafisarias (cartílago calcificado que es reemplazado progresivamente por tejido óseo). La mejor calidad de vida reside en el incremento de la fuerza muscular.²³

El modo de administración y las dosis varían. Hay estudios realizados con dosis de 10 mg/m².día, en ciclos de 3 días cada 3 meses,²⁸ observándose disminución de la frecuencia de fracturas de miembros superiores –aunque no de los inferiores–, y mejoría de altura de los cuerpos vertebrales en niños con OI tipos III y IV. Con dosis de 6,8 mg/kg.año, en ciclos de 3 días cada 4-6 meses, en 30 niños con OI, y con 1,3-5 años de tratamiento, Glorieux y col.¹⁹ informaron aumento de tamaño de cuerpos vertebrales, aumento anual de 41% de masa ósea lumbar, disminución del número de fracturas, mejoría en la movilidad y ambulación, y alivio de dolores óseos.

En un estudio aún inédito,²⁹ con pamidronato oral durante 1 año en niños con OI (12 de tipo I, 4 de tipo III y 5 de tipo IV), hemos observado un aumento de la masa ósea lumbar de 23% y disminución del número de fracturas (de 1,8 a 0,86 por año). En otro estudio también inédito,³⁰ hemos observado en niños con OI tipos I, III y IV, tratados 2 años con pamidronato e.v. cíclico –0,75-1 mg/kg.día, 3

días cada 3-4 meses–, un aumento de la densidad mineral ósea lumbar de 33% en el primer año seguido de 12% en el segundo año de tratamiento, una disminución de la frecuencia de fracturas y mejor calidad de vida de los pacientes por la mejor movilidad.

El pamidronato e.v. a razón de 30 mg/m².mes durante 12 meses y cada dos meses en un segundo año, también fue eficaz en niños y púberes con OI.³¹ Trabajos previos señalan que dosis de 1 mg/kg, como máximo 30 mg en una única infusión también disminuyen el riesgo de fracturas.³² Con dosis de 9 mg/kg.año, ó 3-4 mg/kg.año se ha observado buen incremento de masa ósea lumbar y disminución del número de fracturas.³³

El olpadronato, cuya potencia antirresortiva es unas 10 veces superior al pamidronato y cuya absorción intestinal es de 1-3%, se ha utilizado en niños con OI a 10 mg/m² día, más calcio y vitamina D, con 31% de reducción del número de fracturas, aumento significativo del contenido mineral óseo y densidad mineral ósea después de 2 años de tratamiento, comparado con niños con OI tratados con placebo, sin supresión de los marcadores óseos.^{4,34-36} Otro trabajo señala escasa diferencia en la calidad de vida de niños con OI tratados 2 años con olpadronato oral comparado con un grupo placebo.³⁷

El alendronato oral también fue estudiado en niños con OI tratados durante 4 años, que tuvieron disminución del número de fracturas, mejoraron la movilidad corporal y la densidad mineral ósea. Los marcadores óseos y la calciuria disminuyeron significativamente. Los pacientes fueron tratados con 10 mg/día –en los niños con peso >35 kg–, 10 mg día por medio –entre 20 y 35 kg–, y 10 mg cada 3 días –en los de <20 kg de peso–.³⁸ Glorieux y col trataron con alendronato oral 5 mg/día a niños <40 kg, y 10 mg/día a los niños >40 kg durante 2 años. En total trataron a 139 niños con OI (tipos I, III y IV) de 4 a 19 años de edad, y observaron disminución de 62% de los marcadores óseos osteoclásticos, y aumento de la densidad mineral ósea. Aunque, en general, la tolerancia oral fue buena, un 50% de los pacientes presentaron síntomas gastrointestinales, igual que el grupo placebo.³⁹ Otros autores manifestaron una signifi-

cativa mejoría de la calidad de vida en niños con OI tratados un año con alendronato oral, buena tolerancia y disminución de 56% de marcadores óseos osteoclasticos.^{40,41} Se ha comprobado que niños entre 3 y 7 años con OI severa aumentan la densidad mineral ósea de 47 a 106% luego de 2 años de tratamiento con alendronato oral.⁴²

Infusiones con neridronato cada tres meses a 2 mg/kg.dosis durante tres años en niños de 6 a 11 años con OI, produjeron un incremento de 10-25% de densidad mineral ósea lumbar y disminución de frecuencia de fracturas.⁴³

Diferentes protocolos internacionales con zoledronato⁴⁴ y risedronato⁴⁵ se están desarrollando actualmente en pacientes con OI. Dimeglio y col.⁴⁶ observaron que los niños con OI leve tienen una mayor respuesta al tratamiento con BP que los que padecen las formas severas.

En adultos, un estudio refiere resultados de tratamiento con diferentes BP durante 18 meses en 49 pacientes con OI.⁴⁷ Los pacientes tratados con alendronato (70 mg/semana en 16 pacientes), pamidronato e.v. en infusiones de 1,5 mg/kg en 4 h cada 3 meses (hasta un límite de 60 mg) en 24 pacientes, y risedronato a la dosis de 35 mg/semana, en 6 pacientes, y 34 testigos sin tratar. El grupo tratado con alendronato fue el único que aumentó la densidad mineral ósea.

Chevrel y col.⁴⁸ también mostraron que el alendronato a 10 mg/día es eficaz en adultos con OI, además de 1 g de calcio y 800 UI/día de vitamina D; comparan este grupo con otro tratado con placebo. Observaron un aumento de 10% de la DMO lumbar en los tratados, contra 0,7 % en el grupo placebo: la DMO femoral aumentó 3,3% en los tratados y disminuyó 0,3 % en el grupo placebo, con disminución de los marcadores óseos de formación y de reabsorción en el grupo tratado. También el tratamiento con risedronato oral a 35 mg/semana ó 5 mg/día, ha sido probado en adultos de 25-53 años de edad con OI, con buenos resultados, y una significativa disminución de los marcadores óseos osteoclasticos urinarios e incremento de la masa ósea.⁴⁹

Complicaciones del tratamiento

Los efectos adversos del tratamiento endovenoso a corto término son: una fase aguda de reacción durante la primera infusión con fiebre y mialgias. Se ha sugerido como pretratamiento ibuprofeno o acetaminofeno, para disminuir la ocurrencia de efectos secundarios.⁵⁰ Se han descrito hipocalcemia, aumento concomitante de los niveles de hormona paratiroidea, disminución del recuento de leucocitos, dolores óseos, complicaciones oculares, ya sea dolor ocular, iritis, fotofobia y uveítis durante el tratamiento con pamidronato.⁵¹ A largo plazo, se han observado disminución de la mineralización ósea, retraso en la formación del callo óseo con las osteotomías, pero con normal reparación de las fracturas,⁵² y efectos aún desconocidos sobre la deposición ósea.²⁵ En el tratamiento prolongado también se ha observado disminución de marcadores de reabsorción ósea en forma más pronunciada que en niños normales.⁵³

Los efectos secundarios del tratamiento oral son cefaleas, náuseas, fiebre, dolor abdominal y dolores óseos.

Osteomalacia y osteopetrosis han sido publicadas como complicación del tratamiento con BP.^{54,55} Un lento metabolismo de los BP se ha observado luego de la interrupción del tratamiento prolongado en niños, por lo que sería aconsejable darlos con precaución en las niñas y mujeres jóvenes.⁵⁶

Durante la terapia con BP endovenosos, la función renal no se afecta, el crecimiento no se altera,⁵⁷ y al contrario, se estimula.^{58,59} La remodelación ósea disminuye pero se mantiene siempre entre valores normales.⁶⁰

Probables tratamientos futuros

El trasplante de osteoblastos y la terapia génica son promisorios para el tratamiento de la OI. Las terapias génicas son complicadas por la heterogeneidad genética de la enfermedad y por el hecho de que casi todas las mutaciones son dominantes negativas cuando el alelo mutante interfiere con la expresión del alelo normal.⁶¹ El trasplante de células madres de médula ósea está siendo evaluado.⁶²



Interrogantes que aún no tienen respuesta

Cuál es el mejor BP y su dosis óptima, y las consecuencias del tratamiento a largo plazo son por el momento desconocidas, por lo que conviene reservar el tratamiento a pacientes con problemas clínicos de relevancia: osteoporosis severa, fracturas por compresión o deformaciones óseas. El desconocimiento de las consecuencias a largo plazo impone prudencia y control permanente en el empleo de estas drogas en las formas leves con pocos síntomas clínicos.

¿Por cuánto tiempo debe instituirse el tratamiento? ¿Cuál será la integridad del tejido óseo y qué fenómenos transcurren después de la interrupción de la terapia? ¿Cuál es la eficiencia de la administración oral versus la endovenosa? Son preguntas que todavía requieren respuestas. Por estos motivos es importante que el monitoreo terapéutico se realice por médicos experimentados en el uso de BP. Se sugiere reservar el tratamiento para pacientes en los que el tratamiento resulte clínicamente beneficioso.⁶³

Conclusión

En conclusión, mientras se desarrollan tratamientos para corregir la anomalía genética, el tratamiento de elección para pacientes con OI severa es el tratamiento con BP, que ha demostrado ser altamente efectivo para disminuir el número de fracturas, mejorar la masa ósea y la calidad de vida de los pacientes.

(Recibido: noviembre de 2007. Aceptado: diciembre de 2007)

Referencias

1. Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1590-4.
2. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-6.
3. Sillence D. Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. *Clin Orthop Relat Res* 1981; 159: 11-25.
4. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1650-8.
5. 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. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 30-8.
6. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
7. Brummen C, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine* 1997; 76: 266-83.
8. Gerber LH, Binder H, Weintrob J, et al. Rehabilitation of children and infants with osteogenesis imperfecta. A program for ambulation. *Clin Orthop Rel Res* 1990; 251: 254-62.
9. Rauch F. Bone and cell biology in osteogenesis imperfecta: the bone tissue level. *Conference on OI on line*. 2005; S 05. Disponible en: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
10. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1846-50.
11. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006; 149: 174-9.

12. Di Meglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 1038-45.
13. Chien YH, Chu SY, Hsu CC, Hwu WL. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in a newborn infant. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25: 593-5.
14. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35: 213-34.
15. Aström E, Jorulf H, Söderhäll S. Intravenous pamidronate treatment to infants with severe osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2007; 92: 332-8.
16. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 610-4.
17. Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP. Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1991; 119: 51-7.
18. Rauch F, Glorieux F. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Ann Med* 2005; 37: 295-302.
19. Glorieux F H, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-52.
20. Aström E, Söderhäll S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86: 356-64.
21. Zacharin M, Bateman J. Pamidronate treatment of osteogenesis imperfecta: lack of correlation between clinical severity, age at onset of treatment, predicted collagen mutation and treatment response. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 163-74.
22. Bembi B, Parma A, Bottega M, et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1997; 131: 622-5.
23. Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 601-3.
24. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 573-8.
25. Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT, Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 88-92.
26. Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusion. *J Pediatr* 2003; 142: 417-23.
27. Allgrove J. Bisphosphonates. *Arch Dis Child* 1997; 76: 73-5.
28. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 977-86.
29. Tau C, Alvarez V, Mautalen C. Increment of bone mass and diminution of bone fractures with oral pamidronate in children with osteogenesis imperfecta (Abstract). *J Bone Miner Res* 2000; 15(Suppl 1): S108.
30. Tau C, Mautalen C, Brunetto O, Alvarez V, Farenaga M, Rubinstein M. Osteogenesis imperfecta: continuous increment of bone mass with two years of cyclical intravenous pamidronate following oral therapy (Abstract). *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 1): S370.
31. Sillence D, Munns C, Briody J, et al. Cyclic intravenous pamidronate in osteogenesis imperfecta tipo I. *Conference on OI on line*. 2005: P45. Disponible en: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
32. Gandrud LM, Cheung JC, Daniels MW, Bachrach LK. Low dose intravenous pamidronate reduces fractures in childhood osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 887-92.



33. Göksen D, Çoker M, Darcan S, Köse T, Kara S. Low dose intravenous treatment in osteogenesis imperfecta. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 124-9.
34. Van Beek ER, Cohen LH, Leroy IM, et al. Differentiating the mechanisms of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. *Bone* 2003; 33: 805-11.
35. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2004; 363: 1427-31.
36. Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate (dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate). *Eur J Pediatr* 1997; 156: 792-4.
37. Kok DHJ, Sakkars RJB, Janse AJ, et al. Quality of life in children with osteogenesis imperfecta treated with oral bisphosphonates (olpadronate): a 2-year randomized placebo-controlled trial. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 1155-61.
38. Cho T-J, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Park MS, Koo Park Y. Efficacy of oral alendronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005; 25: 607-12.
39. Glorieux FH, Rauch F, Ward I, et al. Alendronate in the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta. *26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004: 1043. Disponible en: <http://www.asbmr.org/meeting/abstracts.cfm>
40. Seikaly MG, Kopanati S, Salhab N, et al. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005; 25: 786-91.
41. Vyskocil V, Pikner R, Kutilek S. Effect of alendronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 416-23.
42. Madenci E, Yilmaz K, Yilmaz M, Coskun Y. Alendronate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 53-6.
43. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 758-63.
44. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/show/NCT00063479>.
45. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00106028>.
46. 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.
47. Shapiro JR, Hickman C, Brintzenhofesoc K, et al. Results of bisphosphonate treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *Conference on OI on line*. 2005: P33. Disponible en: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
48. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 300-6.
49. DiMeglio LA, Pedersen KM, Ford L, Peacock M. Risedronate therapy for adults with osteogenesis imperfecta. *28th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (Abstract M399)*. Philadelphia, 2006.
50. Robinson RF, Nahata MC, Hayes JR, Batsky DL, Bates CM, Mahan JD. Effectiveness of pre-treatment in decreasing adverse events associated with pamidronate in children and adolescents. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 195-7.
51. Haverbeke G, Pertile G, Claes C, Zeyen T. Posterior uveitis: an under-recognized adverse effect of pamidronate: 2 case reports. *Bull SocBelge Ophthalmol* 2003; 290: 71-6.
52. Munns CF, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1779-86.
53. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux F. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 986-92.

54. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, Ralston SH, Boyle IT, Boyce BF. Mineralization defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993; 342: 1459-60.
55. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopenia. *N Engl J Med* 2003; 394: 457-63.
56. Papapoulos S. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med* 2007; 10: 1075-6.
57. Semler O, Kron M, Schoenau E. Height and weight development during bisphosphonate therapy in children with primary osteoporotic diseases. *Conference on OI on line*. 2005: P40. Disponible en: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
58. Machado CE, Flombaum CD. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clin Nephrol* 1996; 45: 175-9.
59. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III and IV. *Pediatrics* 2003; 111: 1030-6.
60. Glorieux F. Bisphosphonate therapy in OI: update on efficacy and safety. *Conference on OI on line*. 2005: S15. Disponible en: <http://www.oiprogram.nichd.nih.gov/oiconference.html>.
61. Niyibizi C, Wang S, Mi Z, Robbins PD. Gene therapy approaches for osteogenesis imperfecta. *Gene Ther* 2004; 11: 408-16.
62. Horowitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, et al. Clinical response to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood* 2001; 97: 1227-31.
63. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux F. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002; 110: 1293-9.