

# **OSTEOPOROSIS SECUNDARIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON PARALISIS CEREBRAL**



Dra. Damiana Cazeaux.  
Médica Fisiatra.  
MP 94645

## Osteoporosis en niños con PC.

### Introducción

La parálisis cerebral (PC) es la causa más frecuente de discapacidad física en la niñez. (4)

Las fracturas en niños y adolescentes con Pc se estima que tienen un costo mínimo de 150 millones por año.

Las fracturas es un factor muy común en los niños con PC severa y muchos de ellos la repetirán. (1)

La disminución de la DM0, las contracturas arteriales y el desbalance predispone a las caídas contribuye a las fracturas (2)

El sitio más común de fracturas reportado es el fémur con una incidencia del 20%. (2)

Estos niños no han realizado descarga de peso durante el crecimiento esquelético lo cual aumenta su fragilidad.

Al igual que las inmovilizaciones posterior a las cirugías ortopédicas. También una pobre nutrición y el déficit de calcio contribuyen a una pobre mineralización ósea.

Muchos de estos pacientes toman anticonvulsivantes por períodos prolongados los cuales tienen efectos adversos en la mineralización ósea.

En su mayoría los pacientes con PC se asocian con Prematurez y esta última se asocia a alteraciones del metabolismo óseo. (2,)

Estos pacientes realizan actividades con poca exposición solar o están en una institución lo cual es un factor delimitante en el déficit de vitamina D.

En los diversos artículos se utilizó la escala de GMFCS ( Gross Motor Function) y se incluían los del grupo III, IVy V.

## Desarrollo

La definición de osteoporosis internacionalmente aceptada se refiere a “la enfermedad caracterizada por la disminución de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que lleva a un aumento en la fragilidad ósea con el consecuente riesgo de fractura”. Se considera a la DM0 como uno de los mejores predictores del riesgo de fractura.

La osteoporosis ha sido definida en el adulto como un puntaje  $T < -2,5$  y osteopenia  $\frac{3}{4}1$ , basado en estudios epidemiológicos longitudinales que asocian los valores densitométricos y el riesgo de fractura<sup>6</sup>. En niños no existen estudios de este tipo, por lo que no disponemos de un consenso en el diagnóstico de osteoporosis. Sí, está claro que cualquier punto de corte debe ser expresado como puntaje Z, que estandariza las mediciones de DM0 por sexo y edad<sup>6,8</sup>. Arbitrariamente, se ha definido como osteopenia puntajes Z menor de 1, mientras que osteoporosis puntajes Z La  $-2.5$ . La osteoporosis se puede clasificar en primaria, en la que existe un defecto genético en la estructura o ensamblaje de la matriz ósea; o secundaria, una complicación de una enfermedad crónica.

Múltiples factores afectan la Densidad mineral ósea en niños y adolescentes con PC.

Tales como:

- \*La falta de deambulación y de descarga de peso. (3)
- \*Las inmovilizaciones prolongadas post cirugías ortopédicas.
- \*El déficit nutricional.
- \*El uso de anticonvulsivantes de manera prolongada.
- \*El déficit de calcio.
- \*El déficit de vitamina D y de exposición solar.

Como resultado de todo esto los niños están osteopénicos y sufren fracturas ante injurias mínimas.

Las fracturas dañan la calidad de vida de estos pacientes y de sus cuidadores.(5)

Diversos estudios han tratado de determinar cual de estos factores contribuye a predecir el riesgo de fracturas en esta población.

En un trabajo realizado por el departamento de Ortopedia y Cirugía en Brodway, Baltimore. Demostró que una **edad** mayor al momento de la primera fractura determina mayor riesgo de fracturas subyacentes. Es así que niños cuya primera fractura ocurre alrededor de los 12 años deben ser considerados para recibir un riguroso tratamiento. Además demostró que de todas las formas de PC es la **mixta** la que presenta una alta tasa de fracturas. El mismo artículo sugiere que aquellos pacientes que toman **ácido valproico** por período prolongado deben ser considerados como excelentes candidatos para instituir tratamiento.

Otro factor que se correlaciona con la baja densidad mineral ósea es el **nivel motor** medido con el GMFC ya que la falta de descarga de peso es una importante causa de

baja DM0 , pero esto es más complejo ya que niveles de GMFC 5 presentan menor DM0 que el 4 y ambos grupos no deambulan(2)

**Inmovilización:** la actividad física es un factor muy importante en la determinación de la DM0. La reducción de la actividad física lleva a una disminución en las fuerzas mecánicas que estimulan la osteogénesis, a través de la contracción y fundamentalmente la gravedad enfermedades que causan inmovilización, como miopatías, neuropatías congénitas o adquiridas o parálisis cerebral se asocian al desarrollo de osteoporosis.

**Los anticonvulsivantes** como la Fenitoína, afectan el metabolismo óseo en forma directa e indirecta.

La Fenitoína, el Fenobarbital y la Carbamazepina estimulan la actividad de la oxidasa hepática de acción mixta y esta incrementa la degradación de hormonas esteroideas incluyendo la vitamina D.

En contraste el Ac valproico no altera la función de la oxidasa sino que causa toxicidad renal que indirectamente tiene influencia en el metabolismo mineral del hueso.

La Fenitoína interviene en el transporte de cationes en varios tejidos entre ellos en el transporte de calcio en intestino y como el Fenobarbital perjudica la absorción de calcio mediado por la Vit D.

Todas estas drogas producen un incremento en la circulación de la PTH independientemente del déficit de Vit D lo cual contribuye a la enfermedad ósea.

Los medicamentos como el Ac Valproico y la Lamotrigina afectan a la Citocromo P450 hepática de manera diferente que las drogas tradicionales como la fenitoína.

Por lo tanto las consecuencias esqueléticas de estos agentes son variables. (7)

Tabla 1

$\uparrow$ Bone Turnover	$\uparrow$ Bone Turnover	$\uparrow$ Bone Turnover	INCREASING SEVERITY
Normal Bone Mass	Osteopenia Osteoporosis	Osteomalacia Rickets	
$\uparrow$ PTH	$\uparrow$ PTH	$\uparrow$ PTH	

En esta tabla se puede apreciar que la ingesta de anticonvulsivantes como la Fenitoína produce un aumento de la PTH y una alta tasa de recambio óseo que puede producir formas intermedias de enfermedad ósea como es la osteopenia y la osteoporosis o formas más severas como es el raquitismo y la osteomalacia. (7)

Esta severidad depende de la duración del tratamiento y la evolución hacia un desorden óseo, pero también depende de factores de riesgo como son: el uso de dosis altas, la utilización de múltiples drogas, el estar institucionalizado el déficit de Vit D debido a ingesta inadecuada o falta de exposición solar, inactividad, el uso de acetazolamida que produce acidosis metabólica crónica.(7)

Sin embargo la fisiopatología de los anticonvulsivantes en la enfermedad ósea no esta completamente clara y es probable que la causa sea multifactorial

En un estudio realizado en Eslovenia en pacientes PC espásticos severos, dependientes y que tenían epilepsia se observó el efecto de la administración de calcio 500mg día y vit D 0,25 mcg día y un grupo control que no recibió el tratamiento durante un período de 9 meses y se concluyó que el tratamiento mejoró la DM0 a pesar de haber continuado con los anticonvulsivantes (8)

## PREVENCIÓN

Las estrategias para prevenir la osteoporosis en niños y adolescentes se resumen en la Tabla siguiente

**Tabla 2. Estrategias de prevención de osteoporosis**

- 
- Mantener una adecuada ingesta del calcio (800-1 200 mg/día en niños, 1 200-1 500 en adolescentes y adultos jóvenes), si no es posible lograrlo sólo con la ingesta de lácteos, se debe indicar suplemento de calcio o alimentos fortificados. En los vegetarianos se debe tener especial cuidado en mantener una adecuada ingesta de calcio y proteínas
  - Evitar el exceso en la ingesta de sodio, proteínas, fitatos, fibras, y bebidas bicarbonatadas
  - Evitar la ingesta de alcohol, cafeína y tabaco
  - Asegurar una adecuada exposición solar durante los meses de verano, si esto no es posible suplir con vitamina-D
  - Estimular la actividad física, principalmente ejercicios con carga (que se realicen de pie). En niños con enfermedades neurológicas es importante el uso de paradores y la marcha en la medida de lo posible
  - Realizar controles regulares de crecimiento y desarrollo puberal
  - Considerar efectos de algunos fármacos en el metabolismo óseo
  - Identificar y tratar patologías que interfieren con la adquisición de masa ósea
- 

## TRATAMIENTO

En los grados leves de osteoporosis básicamente se deben intensificar las estrategias de prevención (tabla 2).

Aproximadamente el 30% de estos pacientes presentan hipovitaminosis D, la que debe ser corregida antes de terapia antiresortiva, pues podría provocarse hipocalcemia. Se

debe evitar el sobre tratamiento controlando con niveles de calcio sérico y urinario (calciuria/creatininuria) y niveles séricos de 25OH D. El reemplazo de estrógeno, testosterona u hormona de crecimiento, cuando existe déficit, podría ser beneficioso, pero debe ser estudiado en cada caso.

En los casos severos el tratamiento con fármacos antiresortivos podrían ser útil para lograr un aumento en la masa ósea. A pesar de que estos fármacos han sido validados en adultos, no existen estudios controlados que evalúen la eficacia y seguridad de estos medicamentos en niños, es por ello que los pacientes en que se sospeche el desarrollo de esta patología deben ser derivados al especialista y sólo se deben indicar bajo protocolos de investigación.

En la revisión realizada por Cochrane sobre tratamiento con bisfosfonatos en niños y adolescentes con osteoporosis secundaria señala que la densidad mineral ósea se obtiene de dividir el contenido mineral del hueso por el área ósea. El resultado no es una cierta densidad física, sino una medida bidireccional que puede afectarse por el tamaño óseo. La masa ósea parece contribuir al riesgo de fracturas pero la bibliografía actual no permite predecir el riesgo de fracturas asociado a cierta DM0. Debido a que la acumulación mineral ósea se da en tasas diferentes en diferentes sitios óseos, el riesgo de fractura asociado a una DM0 probablemente varíe según la edad y el estadio puberal del niño (9).

Como conclusiones de esta revisión es que las pruebas no apoyan la utilización de los bisfosfonato en forma estandar, su uso a corto plazo 3 años es bien tolerado pero se necesita un enfoque estandarizado de la DM0 y un criterio aceptado de osteoporosis en los niños.

Se ha sugerido tratar pacientes con fracturas vertebrales o DM0 < a  $\frac{3}{4}$  DS, en descenso progresivo, y sin respuesta a las medidas convencionales.

De los fármacos antiresortivos, los que han mostrado mejores efectos en niños son los bifosfonatos, análogos sintéticos del pirofosfato, el más utilizado son los pulsos de pamidronato EV, que disminuye el dolor mejora la movilidad aumenta la DM0 y disminuye la tasa de fractura según Plotkin 2000, Rauch 2002

El efecto antiresortivo esta dado por supresión de la actividad osteoclástica y apoptósis del osteoclasto; se ha reportado mejoría clínica y aumento de masa ósea en patologías como osteogénesis imperfecta, osteoporosis juvenil idiopática y parálisis cerebral.(10)

Henderson 2002 en su estudio doble ciego placebo control examinó seis pares de niños cuadripléjicos con un rango de edad entre 6 y 15,5 años con PC a unos se les administró Pamidronato a dosis de 1 mg/kg/d a pasar en 3-4 horas en 400ml durante tres días consecutivos Cada 3 meses durante un año además todos los pacientes recibieron calcio 1000mg y vit D 400U1 diariamente.

Para obtener la DM0 utilizó el fémur distal proyectado en plano lateral lo cual es una excelente técnica en niños con PC ya que presentan espasmos o contracturas de cadera en flexión o cirugías previas lo cual modificaría el DM0 en fémur proximal.

Además se utilizo RX y controles por laboratorio de Ca, P, FAL, proteínas totales, albúmina, urea y creatinina, marcadores de formación como la osteocalcina y la FAI ósea. Y marcadores de resorción como el telopéptido-nterminal.

En este estudio se demostró una mejoría en la DM0 significativa con el tratamiento y los efectos secundarios fueron escasos

Es posible medir la DM0 en columna lumbar pero en esta población no predice el riesgo de fractura como lo mencionan otros autores (5)

Se deben tener en consideración las reacciones adversas entre las que se cuentan: la reacción de fase aguda que se da en la mayoría de los pacientes que produce malestar y fiebre es leve y se autolimita en la mayoría de los casos.

Los efectos secundarios potenciales son:

Hipocalcemia, esofagitis, en los agentes orales, uveítis, trastornos GI, dificultad respiratoria e hipersensibilidad, osteopetrosis, defectos de mineralización (raquitismoosteomalacia) y nefrotoxicidad.(9)

Adicionalmente, no se conoce cuales pueden ser los efectos de un recambio óseo suprimido a largo plazo.

### **Drogas Dosis Indicaciones**

Osteoporosis Prevención y Tratamiento: Drogas aprobadas

Teriparatide ???? Tratamiento

(PTH: Forteo)

Alendronato 35-70 Tratamiento

Pamidronato (EV) 1 mg/kg/dosis Tratamiento

Serm's (Raloxifeno) ? Prevención-tratamiento

Reemplazo Hormonal ? Prevención

Vitamina D 400-800 U Prevención-tratamiento

Calcio 800-1500 mg Prevención

### **Comentario**

Los pacientes con Parálisis Cerebral y osteopenia sufren fracturas que dificultan su calidad de vida y la de sus cuidadores.

La prevención mediante la bipedestación terapéutica movilizaciones pasivas evitar la ingesta de drogas resortivas o que interfieran en el metabolismo del calcio mantener una ingesta adecuada de calcio y Vit D en estos pacientes que realizan la mayoría de las actividades dentro de Instituciones, es la primer medida a tomar en cuenta siempre.

En lo que respecta al tratamiento con bisfosfonatos actualmente existen pruebas insuficientes para su uso habitual, pero debido al perfil favorable a corto plazo de estos agentes y la reducción de la DM0 y el dolor que pueden presentar estos pacientes puede justificar su uso en casos graves de fragilidad ósea, tal como ocurre en osteogénesis imperfecta.

## Bibliografía

- 1) Arabellal. Leet, A. Mesfin, C Richard et al Fractures in children with Cerebral Palsy in J Pediatr Orthop. Vol 26; 5,oct 2006.
- 2) Richard C Hendersin, R. Lark, M.J Gurrka, E Fung, et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe Cerebral Palsy. In Pediatrics vol 110; numero 1; julio 2002.
- 3) Bischof F, Basu D, Pettifor JM. Pathological long bone fractures in residents with cerebral palsy in a long term care facility in South Africa. Dev.Med.Chile.Neurol. 44(2): 119-22.Feb 2002.
- 4) R Stevenson, Conaway M.,Barrington J. W et al. Fracture rate in children with cerebral palsy. Pediatric Rehabilitation. 9(4) 396-430.oct 2006.
- 5) Hendreson R, Lark R, Millar H et al. Bisphosphonates to trat osteopenia in children with quadriplesic cerebral palsy: randomized, placebo-controlled clinical trial. Jornal of Pediatrics 141(5)nov 2002.
- 6) Iwasaki T, Nakamura S, et al. Secondary osteoporosis in long term debridden patients with cerebral palsy.Pediatrics Internacional 50, 269-275, 2008.
- 7) Marc K Drezner. Treatment of anticonvulsant drug- induced bone disease Epilepsy and Behavior 5 2004 editorial ELSEVIER.
- 8) Vrhosek M, Andrea K y Juanes P. Effect of vitamin D and calcium on bone mineral density in children with CP and epilepsy in full time care.Developmental Medicine and Chile Neurology. 42, 4003-4005, 2000.
- 9) Speise P, Clarson C. L, Eugster E. et al. Bisphosphonate treatment of pediatric bone disease.PER, 3; 2,dic 2005.
- 10)Tricco WL, Cranney P, Gaboury BN et al Tratamiento con bisfosfonstos para niños y adolescentes con osteoporosis secundaria.En la Bibioteca Cochrane Plus 2008. Numero 2. Disponible en <http://www.update-software.com>