

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: MITOS Y LEYENDAS

(actualizado en Junio de 2005)



Horacio Plotkin

Profesor Asistente de Pediatría y Cirugía Ortopédica en la Universidad de Nebraska,
y Director de la Clínica de Enfermedades Metabólicas Óseas, Children's Hospital,
en Omaha, Nebraska

http://www.geocities.com/dr_plotkin/

ÍNDICE

MITOS		Pag.
1	Hay 4 tipos de OI.....	3
2	El mecanismo de la osteopenia en OI es un aumento de la resorción ósea.....	5
3	Los pacientes con OI tienden a hipertermia maligna bajo anestesia.....	5
4	Todas las personas con OI tienen escleróticas azules Hay fracturas que sólo se ven en casos de abuso infantil (malos tratos) y no en OI Los bebés con OI leve no sufren fracturas.....	6
5	La OI letal es heredada en forma recesiva.....	7
6	La dentinogénesis imperfecta es el problema oral más común.....	9
7	Las fracturas en personas con OI llevan más tiempo en curar.....	10
8	Las personas con OI no deben practicar deporte.....	10
9	Se puede predecir la posibilidad de fracturas con la densidad ósea.....	10
10	No hay tratamiento médico para la OI.....	12

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA: MITOS Y LEYENDAS

Horacio Plotkin

Durante el Congreso de AHUCE de 2003, en Sigüenza, el Dr. Plotkin intervino con una ponencia en la que, bajo el título de *Mitos y Leyendas en OI*, analizó algunas de las creencias más difundidas entre médicos y afectados. Este es un resumen de aquella charla:



1) Hay 4 tipos de OI

Es el primer gran mito en OI. Data de 1989 y se trata de la clasificación más usada, la de Sillence. Si alguna vez han querido ver en qué grupo de clasificación se encuentran sus hijos o ustedes mismos, habrán comprobado que la mayoría de las veces es imposible. La clasificación da el tipo I a la OI más leve, y salta a la más grave, el tipo II. Luego vuelve hacia atrás a uno que es más leve, el tipo III. Y después, cuando no sabe qué tipo es, lo encaja en el tipo IV. Además, los elementos distintivos de la clasificación son variables. Y, por ejemplo, la fragilidad ósea en el tipo I puede ser mínima, moderada o severa.

En el año 2000 alguien publicó en un congreso: "*A pesar de que en este momento se distinguen 13 tipos de osteogénesis imperfecta...*". Esta frase pertenece al profesor Sillence, autor de la clasificación de 1989 en 4 tipos, es decir, él mismo reconoce que hay más tipos. Lo cierto es que no hay una definición de OI que haya tenido consenso en toda la comunidad científica. Para algunos, OI es una condición caracterizada por huesos frágiles al nacimiento, no importa la causa genética, para otros es una condición secundaria a mutaciones de los genes del colágeno. Recientemente publiqué un artículo proponiendo que se considere como OI a aquellas condiciones que tienen su origen en mutaciones de los genes del colágeno, cursando con fragilidad ósea desde el nacimiento (noten que no digo "osteoporosis" o "baja densidad ósea" desde el nacimiento, ya que la densitometría es en general normal en bebés con OI. Al no aumentar con el tiempo, se vuelve progresivamente anormal). Las otras condiciones son "síndromes semejantes a la OI" (llamémoslos "SSOI"). Tienen como característica la fragilidad ósea desde el nacimiento, pero reúnen otras dos condiciones: 1) no son causadas por mutaciones de genes del colágeno (en algunos casos la mutación exacta ha sido identificada). Y 2) tienen otra característica que las diferencia de la OI (callos redundantes después de fracturas –la mal llamada OI tipo V-, ceguera en varias formas de SSOI, mala osificación de los huesos –la mal llamada OI VI-, brazos cortos –la mal llamada OI VII-, ojos saltones –el síndrome de Cole-Carpenter-, etc.). En el SSOI con brazos cortos (detectado en nativos de Québec, Canadá) se sabe que está en el cromosoma 3 donde no hay genes de colágeno. En el grupo que presenta ceguera, está en el cromosoma 11 donde tampoco hay genes del colágeno. En los chicos que tienen OI con contracturas

está en el cromosoma 17, pero en otra parte donde no se hace el colágeno. Entonces, para insistir en el tema, la OI no es equivalente a mutación en el colágeno.

Nosotros sabemos que es necesario clasificar para poder predecir y asesorar a las familias. Pero preferimos utilizar una clasificación basada en las formas clínicas. Esto significa que la OI de una persona puede cambiar a lo largo de su vida y que en una misma familia pueden darse distintas formas de OI, en función de la severidad. Nosotros preferimos utilizar la siguiente clasificación:

- OI leve con estatura normal.
La estatura normal nos dice mucho sobre la gravedad de la OI. En general, si la estatura es normal, uno puede pensar que su OI es leve. Y si un paciente tiene una OI moderada y sigue un tratamiento, ésta puede convertirse en leve.
- OI moderada con baja estatura.
Es la zona gris que podemos comparar con el tipo IV. Tienen estatura baja y algunas fracturas, pero no tienen la típica cara triangular de los afectados por el viejo tipo III.
- OI severa con cara triangular.
- OI letal.
El tipo II de Sillence. Se llama así porque se supone que los bebés afectados no sobreviven. Pero nosotros tenemos un paciente que ya tiene 12 años.

Aunque no hay nada "escrito en piedra", y las cosas siempre son variables, la clasificación nos da una idea de quién necesita tratamiento y cómo se produce la evolución de un paciente bajo tratamiento.

Estas son formas de síndromes semejantes a la osteogénesis imperfecta:

- Osteoporosis + pseudoglioma.
- SSOI con microcefalia y cataratas.
- SSOI con atrofia óptica, retinopatía y retardo psicomotor severo.
- SSOI con craniosinostosis y proptosis ocular (síndrome de Cole-Carpenter).
- SSOI + contracturas musculares (síndrome de Bruck).
- SSOI con defecto en la mineralización.
- SSOI con formación de callos redundantes.
- SSOI con elasticidad extrema.
- SSOI "rizomiélica" (con brazos cortos).
- SSOI con áreas densas en los huesos.

Y seguramente hay más. Cada cierto tiempo aparece un afectado con alguna característica diferente, y nos obliga a describirlo como forma diferente de SSOI porque, seguramente, sus necesidades son también diferentes.

2) El mecanismo de la osteopenia en OI es un aumento de la resorción ósea

Todos formamos y resorbemos constantemente hueso, eso es lo que los mantiene en forma. Lo que se pensaba era que las personas con OI "comían" demasiado hueso.

El hueso tiene básicamente dos células principales: una que se come el hueso y se llama *osteoclasto* y otra que fabrica hueso y se llama *osteoblasto*. Es un misterio cómo sabe el osteoblasto cuándo debe rellenar hueso y cómo se comunican entre sí estas células.

En un adulto que no tiene problemas, dada la resorción, los osteoblastos rellenan el agujero. (Ver fig. 1).

En un chico que está creciendo los osteoclastos hacen agujeros y los osteoblastos rellenan más de lo que se comió, por eso el hueso crece.

Pero hay dos situaciones donde uno puede tener osteoporosis o problemas de baja masa ósea, ya sea porque los osteoblastos no rellenan lo suficiente o porque los osteoclastos comen demasiado.

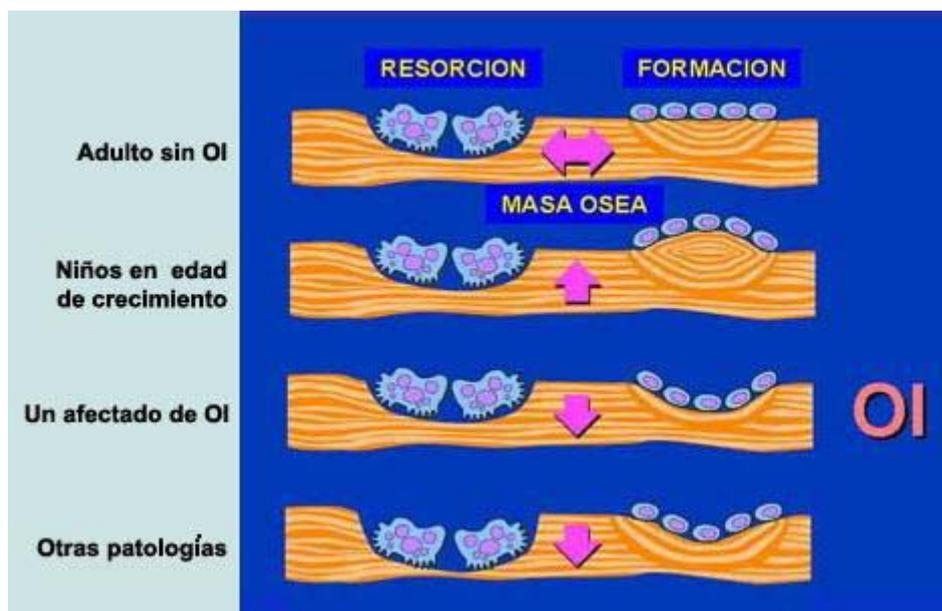


Fig. 1.

En la osteogénesis el concepto actual es que las personas no están fabricando todo el hueso que deberían y además el hueso cuando se fabrica es defectuoso.

3) Los pacientes con OI tienden a hipertermia maligna bajo anestesia

La *hipertermia maligna* es un problema que presentan algunas personas a las que se les suministra anestesia. Se produce un aumento anormal de la temperatura y los músculos se les contraen, dando lugar a una situación muy grave. El culpable de este mito es un trabajo que se publicó en 1984 y que describe a un chico con OI que tuvo hipertermia maligna. La hipertermia maligna es un problema familiar, y este chico tenía antecedentes familiares de este problema. En Montreal, con más de 250 pacientes afectados de OI, intervenidos con varias cirugías cada uno de ellos, nunca vimos un caso de hipertermia maligna.

Las personas afectadas de OI tienen un metabolismo basal alto, su organismo funciona más rápido y su temperatura puede ser más alta de lo normal. Por eso, también transpiran mucho. Puede darse que su temperatura aumente cuando son sometidos a cirugía, pero no significa que tiendan a hipertermia maligna.

4) Todas las personas con OI tienen escleróticas azules / Hay fracturas que sólo se ven en casos de abuso infantil (malos tratos) y no en OI / Los bebés con OI leve no sufren fracturas

Hay personas que creen que las personas con OI tienen las escleróticas azules. Pero cualquiera que conozca a varios afectados sabe que no es cierto y que hay muchas personas con OI que no tienen escleróticas azules.

Y hay médicos que piensan que determinadas fracturas sólo se dan en caso de abuso infantil y no es posible que sean consecuencia de una OI en el niño; o que si el bebé tiene una OI leve, no puede tener fracturas.

El director del hospital en el que trabajo, que es un especialista en abuso infantil y está muy interesado en la OI, hizo un trabajo muy interesante: envió un cuestionario a un grupo de especialistas en detectar casos de malos tratos o abuso infantil. Les preguntó qué datos consideraban más importantes a la hora de detectar si una fractura era consecuencia de una OI o de malos tratos. Y, curiosamente, las escleras azules se encuentran en segundo lugar. Es decir que los especialistas esperan que haya escleróticas azules o un historial familiar para diagnosticar OI. (Ver fig. 2).



Fig. 2.

Otra encuesta se encargaba de determinar qué elementos se tienen en cuenta a la hora de descartar que una fractura ha sido provocada por la OI del niño. Y muchos dijeron que si no hay dentinogénesis imperfecta y sus dientes son normales, no hay OI. (Ver fig 3).

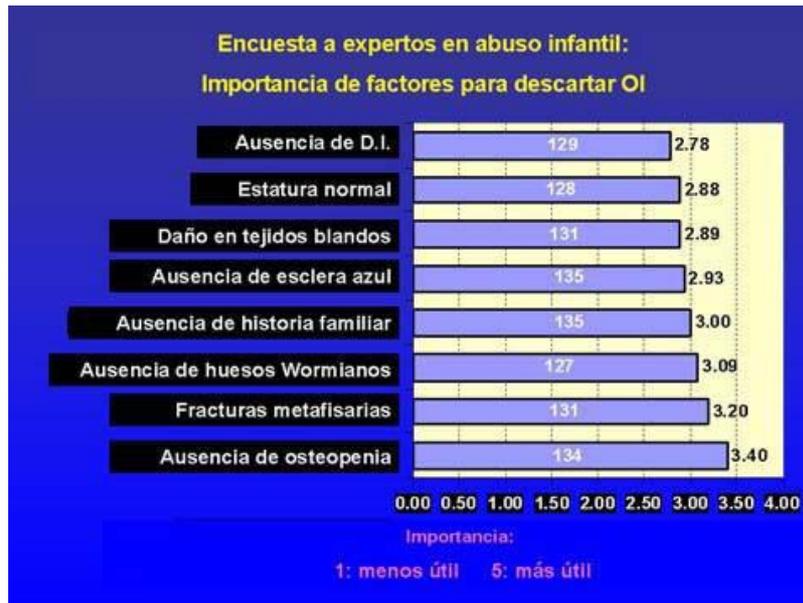


Fig. 3.

Es importante que se conozcan estos datos porque muchos padres son acusados de malos tratos. En EE.UU. los médicos estamos obligados a denunciar las fracturas sospechosas. Y un diagnóstico equivocado puede tener consecuencias terribles para los padres y para el niño.



Fig 4. Ejemplo de fractura que para muchos médicos indica inequívocamente un caso de malos tratos. Para el Dr. Plotkin, es una fractura que puede darse en un bebé con OI al cambiarle los pañales.

5) La OI letal es heredada en forma recesiva

Todos tenemos para cada característica dos genes, uno heredado de nuestro papá y otro de nuestra mamá. Siempre vienen en pares. Hay dos pares de genes que producen colágeno y están en el cromosoma 7 y el 17.

"Dominante" (ver fig. 5) significa que si hay en ese par uno afectado se hereda el problema. Por ejemplo, dado un matrimonio con cuatro hijos donde el padre tiene OI puede transmitir el gen a sus hijos en un 50 % de las posibilidades. En teoría esto significaría que dos de los cuatro hijos tendrían OI.

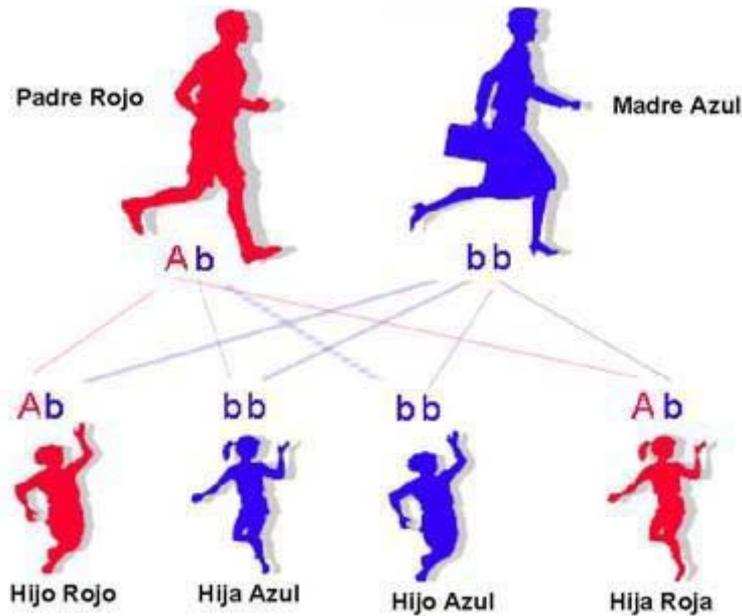


Fig. 5. Padre rojo = padre portador de un gen dominante como la OI

"Recesivo" (ver fig. 6) significa que los dos padres tienen que tener un gen afectado y, por lo tanto, heredar los dos es tener el problema. En caso de tener cuatro hijos, dos serían "portadores": llevarían el gen pero no tendrían el problema; el 25 %, un hijo, tendría el problema, y el otro 25% no estaría afectado ni lo transmitiría.

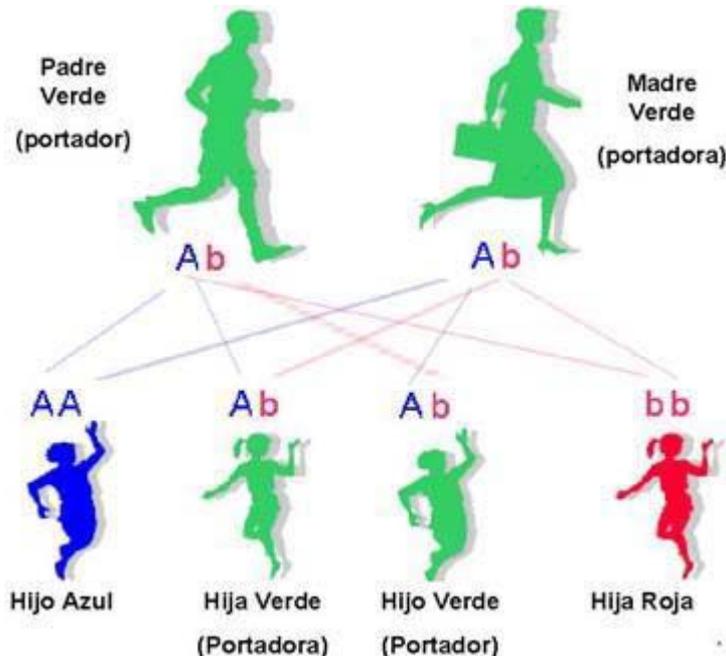


Fig. 6. Ejemplo de transmisión de un gen recesivo.

Hoy sabemos que la gran mayoría de las personas con OI pueden transmitir en forma dominante. La forma recesiva parece estar reservada a algunos grupos especiales de SSOI como los chicos con OI que tienen ceguera, el grupo de Québec con brazos cortos y posiblemente a algún otro grupo con un muy específico tipo de SSOI.

La gran mayoría de las personas con OI tienen lo que se llama una "nueva mutación": no lo heredaron de sus padres sino que apareció en la familia en algún momento.

La gran mayoría de las personas con OI presentan problemas de colágeno.

El colágeno es una molécula que tiene la característica de ser como una cuerda (ver fig. 7). Tiene tres "hilos" que si están puestos de la forma correcta es una molécula muy fuerte, pero que cuando no están puestos correctamente se torna muy débil. En comparación con la cuerda podemos decir que cuando la cuerda está de manera apropiada va a ser muy difícil romperla. Pero si hay una mutación que hace que esas partes de la cuerda se separen, cada uno de los tres hilos será muy débil. Y eso es lo que pasa muchas o la mayoría de las veces en la OI. La estructura del hueso, que está formado de colágeno, es débil porque el colágeno no es normal.

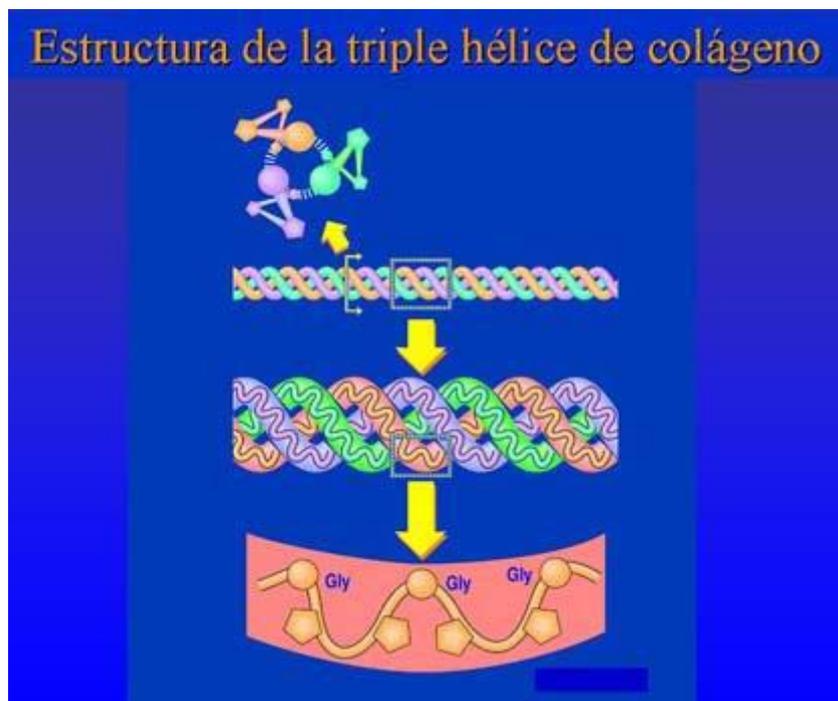


Fig. 7.

El colágeno está en todas partes. Si uno come gelatina está comiendo colágeno; si uno usa una chaqueta de cuero está usando colágeno. El colágeno está en los ojos, en los huesos y en la piel -por eso las personas con OI suelen tener hematomas fácilmente, porque hay colágeno en las paredes de los vasos-. Pero hay distintos tipos de colágeno: no es el mismo el de la piel que el de los huesos.

6) La dentinogénesis imperfecta es el problema oral más común en OI

La dentinogénesis imperfecta es un problema en el que la dentina que cubre los dientes es transparente, los dientes son muy débiles y se rompen. Puede ser generalizada o parcial. En este caso, el paciente tendría dientes normales y otros con dentinogénesis imperfecta (DI).

Pero el problema más común del afectado con OI es el que se llama "maloclusión". Las personas tienen la mandíbula inferior más grande que la superior, cierran mal la boca y no mastican bien. Este es un problema muy común y que necesita reparación.

7) Las fracturas en personas con OI llevan más tiempo en curar

Hoy sabemos que las fracturas de un afectado curan al mismo tiempo que las de cualquier persona que no tenga OI. Pero sí se da un círculo vicioso: si uno se inmoviliza, tiene el hueso más débil y más propensión a la fractura. (Ver fig. 8).



Fig. 8

8) Las personas con OI no deben practicar deportes

Esto es un mito que viene de la generalización que dice que la práctica deportiva es mala para los pacientes con OI. Pero lo cierto es que muchas personas afectadas realizan deportes. Es conocido el caso de un levantador de pesas con OI; un paciente y amigo mío de Canadá practica hockey sobre hielo sentado en una tabla; una chiquita de Colorado que siempre quiso esquiar y se dio el gusto con un casco de motociclista.

Hay actividades físicas distintas. Hay que considerar que hay distintos tipos de actividades para hacer y se tienen que evaluar claramente las consecuencias antes de decidir practicar un deporte de riesgo.

9) Se puede predecir la posibilidad de fracturas con la densitometría ósea

En adultos, en general, se puede decir que, dada una densidad ósea baja, esa persona es probable que se fracture. En los niños y personas adultas con OI no es tan fácil establecer una relación tan clara.

El método que usamos en general es la *densitometría de rayos X de energía dual*. Hay otras formas de medir la densitometría: se puede medir con una radiografía común, pero el problema es que el paciente debe haber perdido el 30 % de su masa ósea para apreciarlo, por lo que se desarrollaron otros métodos como el del "fotón dual"; se puede hacer también con ultrasonido en el talón; o con una tomografía computerizada.

Uno de los aparatos más comunes para realizar densitometrías es el llamado "Dexa". En este caso, la máquina manda rayos X que son recibidos por un receptor. En el medio está el paciente que, en la medida en que tenga más densidad ósea, va a absorber más rayos y va a dejar pasar menos. El receptor envía la información a la computadora, y ésta lo analiza y lo traduce en lo que llamamos "densidad". Este estudio se hace normalmente en la columna lumbar y en la cadera. Eso es estándar y se le hace a todo el mundo para poder comparar. En la cadera miramos lo que se llama "cuello del fémur", que es una parte que se fractura fácilmente cuando hay osteoporosis. También se puede hacer de cuerpo entero en determinadas situaciones. Lo que hace la máquina es medir el área y cuánto calcio y contenido mineral óseo hay. Si se divide el contenido por el área en centímetros cuadrados, se sabe cuánto calcio hay en un centímetro cuadrado y a eso lo llamamos "densidad ósea". (Ver fig. 9).



Fig. 9

A mí siempre me gusta explicar cómo interpretamos los resultados comparando con las curvas de crecimiento. Cuando hablamos de crecimiento, altura o de peso hablamos de "percentilos". El problema es que cuando se está por debajo del percentilo 3 o por encima del 97 uno no sabe dónde está. Lo que usamos es lo que se llaman "desviaciones estándar". Al percentilo que se encuentra en el medio lo llamamos "0" (cero). Eso lo trasladamos a una curva de densidad ósea. Y para nosotros "normal" es una densidad situada entre +2 y -2. (Ver fig. 10).

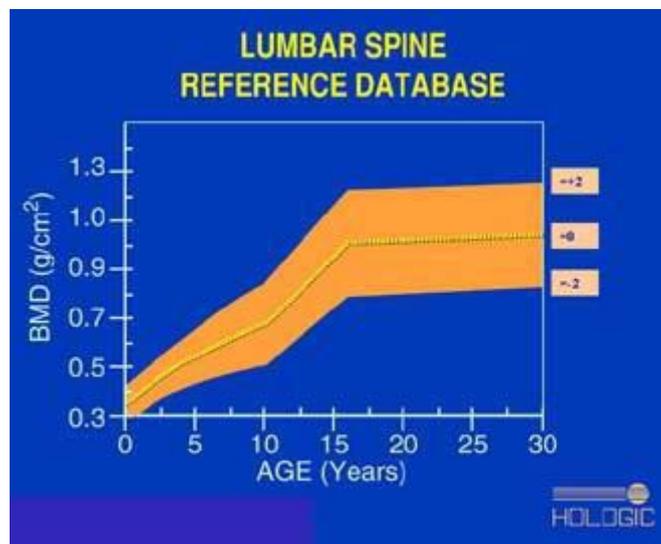


Fig. 10

Hay algunos problemas técnicos que es importante conocer: la densitometría es un número y una herramienta más, pero no es suficiente para determinar un tratamiento. En medicina de adultos las máquinas están diseñadas para marcar el "T-Score". Esto significa comparar a todo el mundo con alguien de 30 años. De esta forma, todos los que pasan los 30 años están en desventaja y lo mismo ocurre con los niños. Por este motivo, con niños no usamos este "Score T". A nuestra consulta llegan padres muy desesperados porque su hijo tiene una densidad muy baja en el "T-Score" y creen que va a partirse todos los huesos, sin tener en cuenta que el "Z-Score" es el valor que deberían tener en cuenta para determinar la situación. Por eso, el dato que debemos valorar es el "Z-Score".

Por otro lado si tenemos un kilo de cemento podemos construir algo pequeño y fuerte o una viga larga y débil. La primera no se va a romper, pero la segunda sí, y sigue siendo un kilo de cemento. La densidad ósea nos dice cuánto "cemento" hay en el hueso, pero no cómo está distribuido en el espacio, no nos habla de su arquitectura. Por eso es muy difícil predecir fracturas. Y por eso, hay personas con OI leve que no se fracturan, teniendo una densidad ósea muy baja. Una densidad baja no significa automáticamente fractura.

Finalmente, la densidad es una proporción entre la superficie y el contenido de calcio. Dados tres huesos como los que muestra la figura 11, la relación entre la superficie y el contenido que ve la máquina siempre será el mismo: 1. Pero los tres huesos no son iguales y su fragilidad también es diferente.

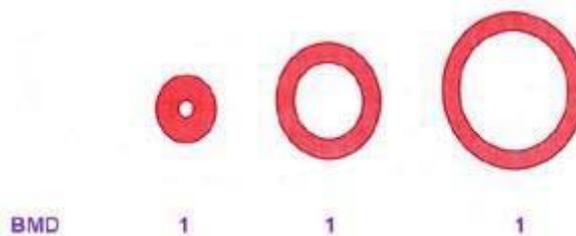


Fig. 11

10) No hay tratamiento médico para la OI

Este es el mito en el que más vamos a incidir, porque es el más importante. De hecho, no hay tratamiento para curar ninguna enfermedad genética hoy en día. El futuro va a ser el tratamiento genético, pero todavía queda mucho camino que recorrer hasta llegar ahí.

En el pasado se probaron muchos tratamientos en OI. Estos son algunos de los **tratamientos** que podemos considerar **fallidos**:

- Vitamina C
- Fluor
- Magnesio
- Esteroides anabólicos
- Calcitonina
- Hormona de crecimiento

La hormona de crecimiento aparece entre los tratamientos fallidos porque se ha demostrado que por sí sola no es lo mejor para la osteogénesis imperfecta. Probablemente un tratamiento combinado sí lo sea.

Los **bisfosfonatos** constituyen el grupo de fármacos que más se está utilizando en este momento. No es el tratamiento ideal, pero está ayudando a mucha gente con OI.

Los bisfosfonatos fueron descubiertos por un señor en Suiza que detectó que en el jabón de las máquinas lavaplatos se agrega una sustancia, los pirofosfatos, para evitar que se formen cristales de calcio en las cañerías.

Este señor pensó entonces en las utilidades que podría dar el producto en las enfermedades donde se acumulaba calcio en los músculos. Cuando un humano toma un pirofosfato, el cuerpo lo destruye enseguida, por lo que no servían y debían modificarse. De esta manera, surgieron los bisfosfonatos, que son los que usamos actualmente y que el cuerpo no los destruye. No sirvieron para esta enfermedad, pero se notó que por otro lado mejoraban los huesos.

Actualmente, los **pirofosfatos** se utilizan para estudios de medicina nuclear. Es muy interesante porque se inyectan pirofosfatos en una vena y 15 ó 20 minutos después están pegados al hueso. Esta es una de las razones por las que los bisfosfonatos son tan seguros de usar. Hoy se utilizan también como componente para las pastas dentales antisarro.

Los bisfosfonatos son una molécula muy simple: son dos fósforos que se pegan al calcio que hay en los huesos y tienen dos cadenas laterales. Modificando estas cadenas las compañías farmacéuticas hacen componentes más potentes o más seguros. Una de las cadenas del bisfosfonato le da más afinidad al componente por el hueso, haciendo que se pegue más fuerte. La otra cadena le da potencia. (Ver fig. 12).

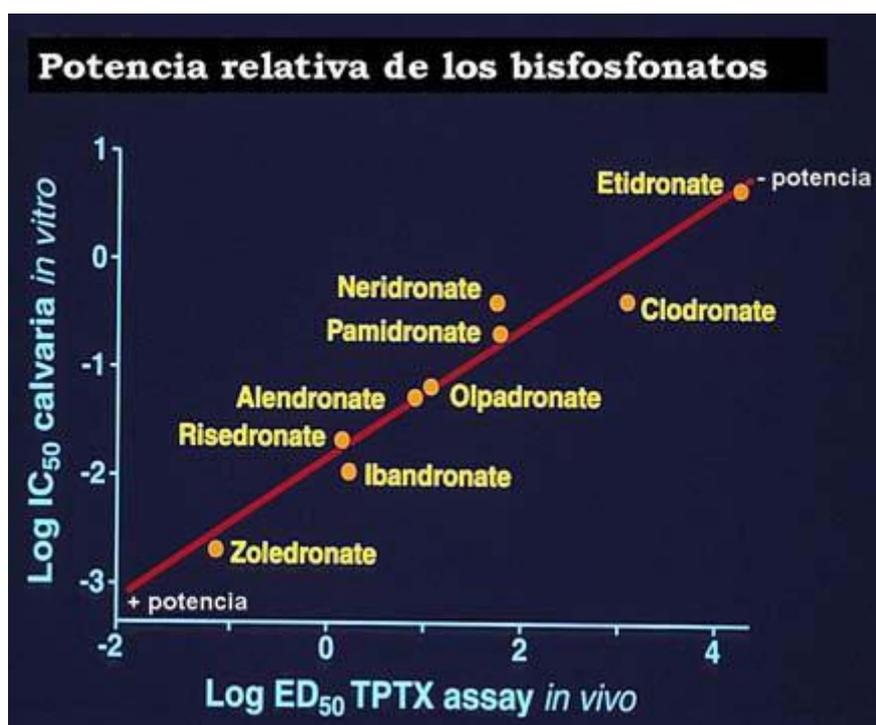


Fig. 12

En cuanto al **ácido zolendrónico**, nuestro grupo tuvo la suerte de tener a los dos primeros pacientes recibéndolo. Ya recibieron un año de tratamiento. Todavía no tenemos resultados de cómo están respondiendo en términos de mejora en densidad ósea, pero clínicamente andan muy bien y no tuvieron efectos colaterales serios.

Habíamos hablado antes de las células que resorben hueso y de las células que fabrican hueso. Todavía no está totalmente claro cómo funcionan los bisfosfonatos pero hoy sabemos que tienen básicamente dos mecanismos: por un lado acortan la vida de los osteoclastos -no los destruyen ni los limitan totalmente porque los niños que están creciendo necesitan resorber hueso para que siga siendo flexible, ya que de otra manera se agregaría hueso sobre hueso y se haría más rígido- y por otro lado alargan la vida de los osteoblastos por lo que estos tienen más vida para hacer hueso. (Ver fig. 13). El resultado en las personas que tienen osteoporosis es tener más hueso normal. En las personas con OI se tiene más hueso aunque éste no sea normal. De ahí que se tengan menos fracturas.

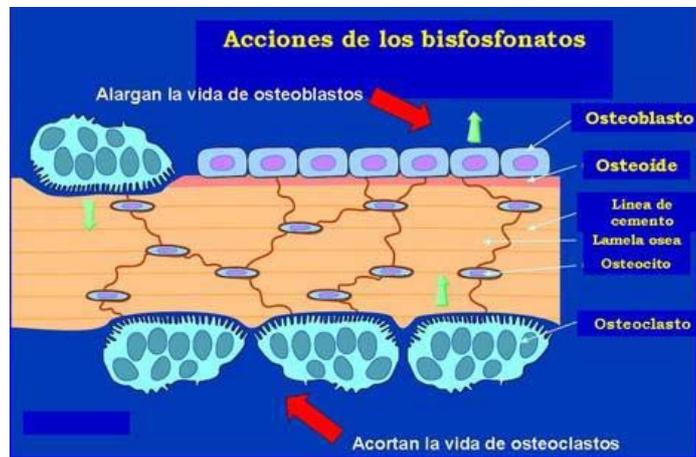


Fig. 13

Los bisfosfonatos se toman también por **vía oral** pero hay que tener en cuenta una cosa muy importante: su baja absorción, ya que se absorbe en general menos del 1 %. Lo bueno es que se puede tomar una vez por semana lo que resulta muy cómodo.

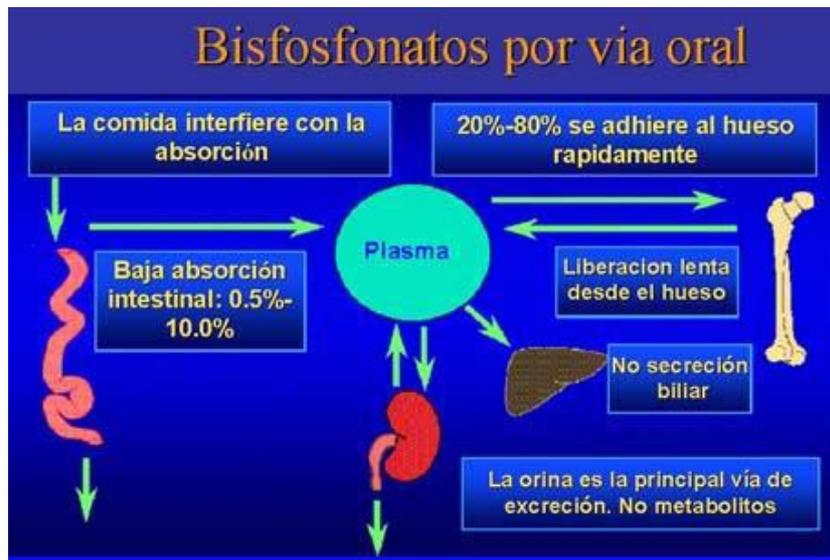


Fig. 14

Los **bisfosfonatos** plantean **dudas y cuestiones** a todo el mundo, y éstas son algunas de las más frecuentes:

El bisfosfonato se va liberando lentamente desde el hueso. Si una chica toma bisfosfonatos en la infancia, ¿qué ocurre si, con el tiempo, esta chica quiere tener un niño? ¿**El bisfosfonato va a afectar al feto**? Los estudios en animales demuestran que para que los bisfosfonatos puedan afectar al feto debe entrar una cantidad muy grande de bisfosfonato al útero. Y la cantidad de bisfosfonato que entra a dosis normales bajo tratamiento es muy pequeña. La posibilidad, por lo tanto, de que haya un efecto nocivo es muy baja. Lógicamente, los chicos que empezaron hace 10 años sus tratamientos, es ahora cuando están en edad de procrear. En Montreal tienen dos chicas bajo tratamiento que quedaron embarazadas y siguieron recibiendo bisfosfonato. Los bebés nacieron con OI, pero sin complicaciones.

Otra duda que se suscita es en relación con el **calcio en la sangre**. Cuando se toman bisfosfonatos, el calcio baja porque la droga lo toma y lo traslada al hueso. También disminuyen los niveles de calcio en la orina. Pero nunca hemos visto ningún problema de convulsiones porque el calcio sea demasiado bajo. De todas maneras es muy importante asegurar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

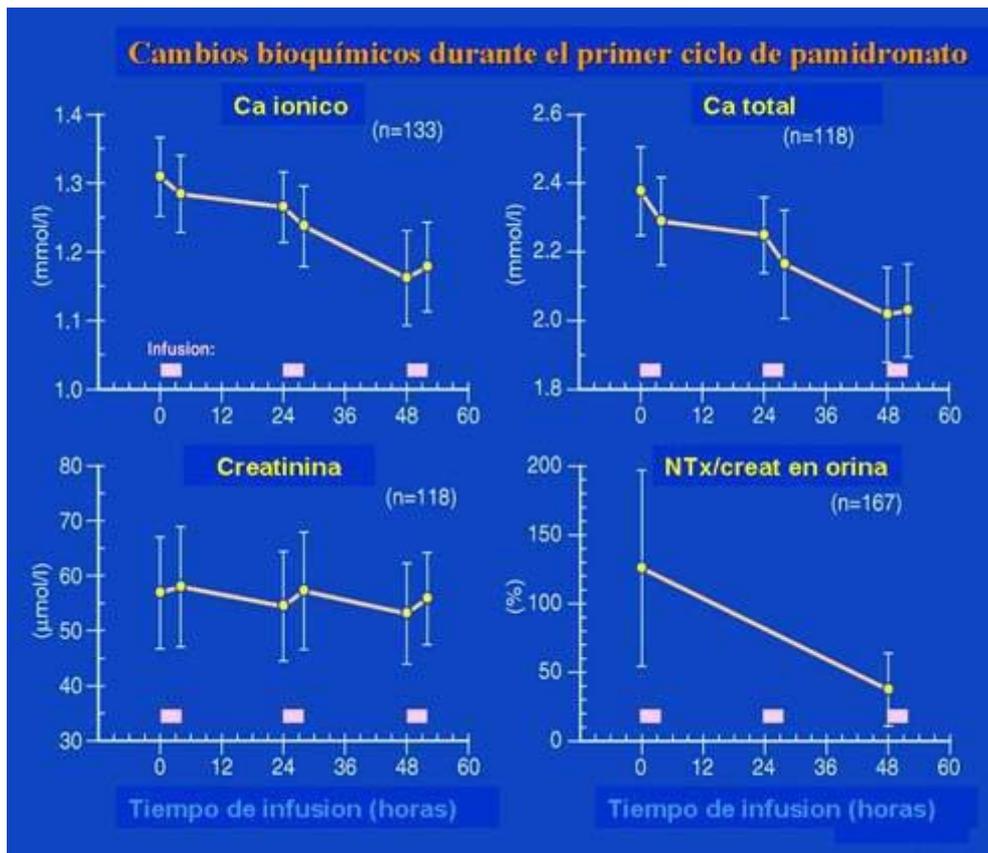


Fig. 15

La figura 16 nos muestra una **gráfica de resultados de pamidronato en densidad ósea** en relación a niños menores de 3 años. Como puede verse, la densidad ósea (Z-Score) de los niños que tomaron tratamiento empezó más baja, pero al cabo de un año, era mucho más alta que la de los niños que no tomaron pamidronato.

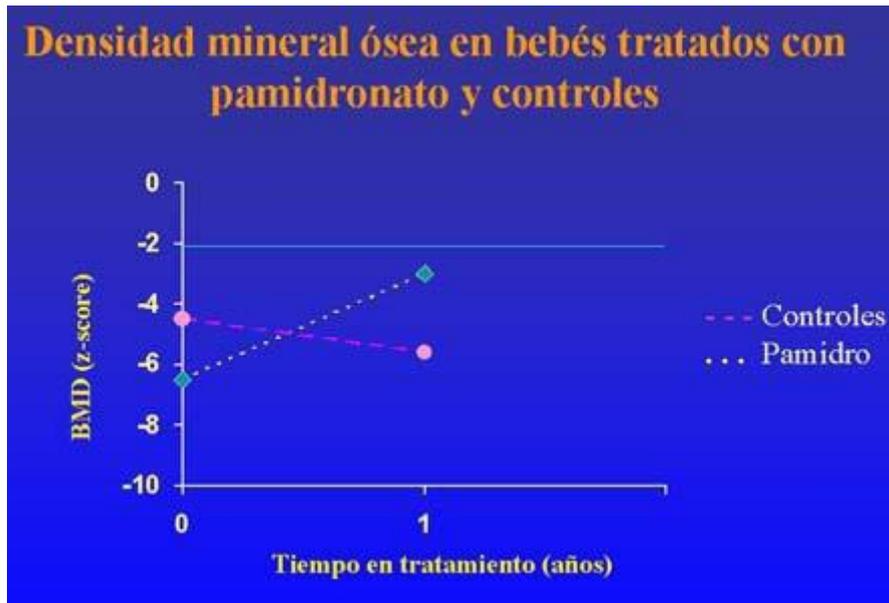


Fig. 16

Otra duda que se plantea es en relación al **índice de fracturas** que se producen antes y después del tratamiento con bisfosfonatos. La figura 17 nos muestra un estudio sobre el efecto del pamidronato en niños menores de 3 años y en niños mayores de esa edad. Y se comparó cuál fue su número de fracturas en un año en relación a otro grupo de niños que no tomaron pamidronato. El estudio demuestra claramente que los niños que siguieron el tratamiento (columna azul) se fracturan mucho menos. En los chicos mayores de 3 años se comparó el número de fracturas que habían tenido durante el año de tratamiento comparándolo con las fracturas del año anterior. Y también en este caso el número de fracturas había disminuido significativamente.

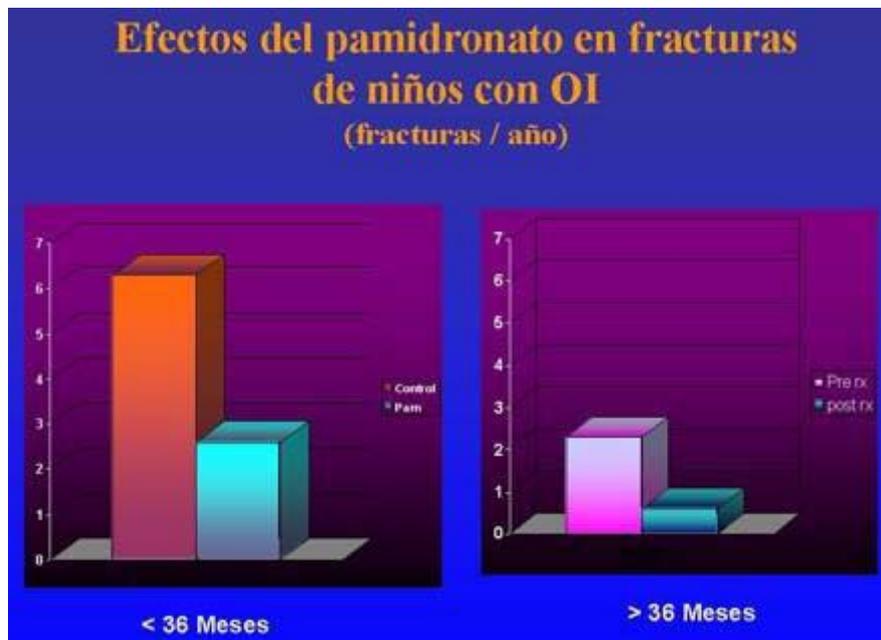


Fig. 17

Otra inquietud es saber cuánto afecta al **crecimiento**. La imagen 18 nos muestra un gráfico que compara los niveles de crecimiento. La línea celeste nos indica el percentilo 50 de altura en chicos con OI que no tomaron pamidronato. Y lo comparamos con un

grupo de chicos de su misma condición que tomaron tratamiento (las líneas de colores). En el cuadro de chicos con OI leve y moderada vemos que crecen más rápido que si no hubiesen recibido tratamiento. En los casos de OI severa, el crecimiento no tiene ninguna relevancia porque cuando el cartílago de crecimiento está dañado, ningún tratamiento va a ayudar al crecimiento. El resultado, por lo tanto, es que el tratamiento no sólo no retrasa el crecimiento sino que lo mejora, quizá porque contribuye a que disminuyan pequeñas fracturas en el cartílago del crecimiento.

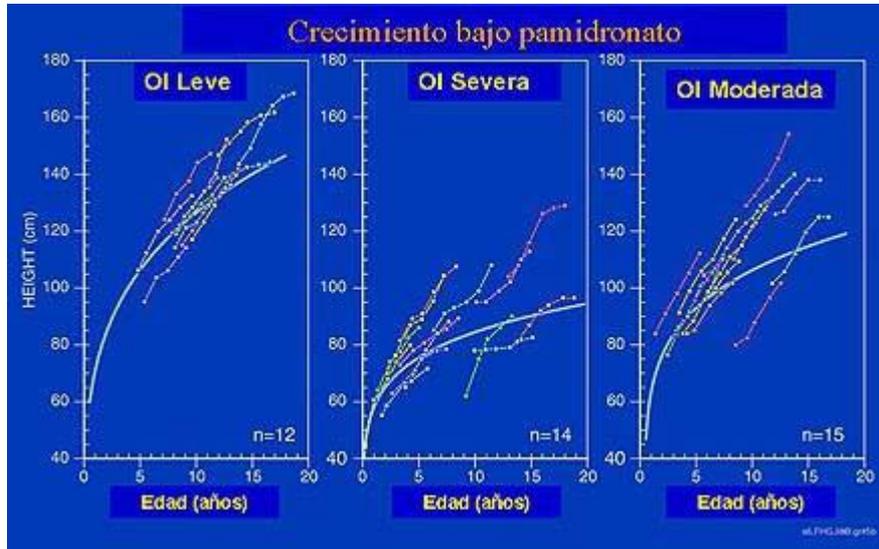


Fig. 18

La imagen 19 muestra las radiografías de un chico que llegó a la consulta con dolor crónico, había dejado el colegio, no tenía vida social y se movía en silla de ruedas. La radiografía de la izquierda se corresponde con ese momento. La parte blanca es hueso, y en su caso casi todo es gris. La radiografía de la derecha se hizo 2 años después de tomar tratamiento. La calidad del hueso es mucho mayor, y tuvo esa fractura jugando al fútbol. Lo cual demuestra hasta qué punto había mejorado.



Fig. 19

Quiero mostrarles cuál es el **efecto del tratamiento con bisfosfonatos**. En Montreal a todos los niños les hacíamos biopsias de hueso antes de iniciar el tratamiento y después

de 2 años. El pamidronato (imagen 20) hace la corteza más gruesa y aumenta el número de trabéculas. Las trabéculas no son más gruesas, pero hay más. El resultado final es que hay más resistencia a las fracturas.

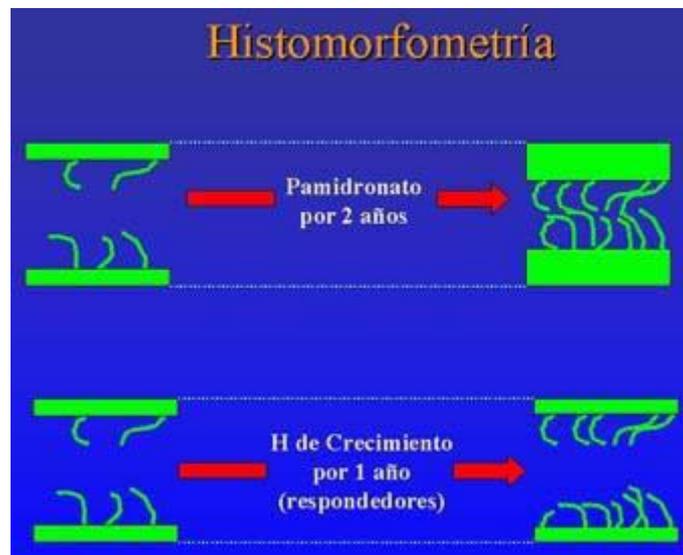


Fig. 20

El trabajo que se presentó de **hormonas de crecimiento** es otro ejemplo de cómo se generan mitos en torno a la OI, ya que mucha gente no lee los trabajos sino los resúmenes. Si uno lee el resumen de ese trabajo ve que la hormona de crecimiento es muy buena. Pero si se lee el trabajo completo ve que se olvidaron de poner algunos detalles. Este trabajo mostró que si uno da hormona de crecimiento pura a niños con OI va a tener dos grupos: un grupo donde los niños responden en términos de crecimiento ya que crecen más rápido; y otro grupo donde no crecen. El grupo que sí creció, al que se llama los "respondedores", tiene más trabéculas; pero cuando uno mira la corteza, ésta es exactamente igual, no cambió. Tuve la oportunidad de ver las biopsias de hueso que se hicieron para estos estudios en Montreal y se ve muy claramente que no hay cambio. Sí se ve la presencia de más trabéculas lo que es muy importante en los huesos de la espalda y de la columna vertebral pero los huesos largos no tienen importancia en mecánica. Ahora bien, en el grupo que no respondió no sólo no mejoró, sino que hay un aumento de la resorción, cosa que no es buena. El problema está en que uno no puede a priori determinar o predecir quién va a responder y quién no.

La conclusión hasta hoy es que la hormona de crecimiento sola no es indicada en la osteogénesis imperfecta. Hay que ver qué pasa si uno asocia hormona de crecimiento con bisfosfonatos, si eso puede ser algo prometedor que pueda potenciar más el crecimiento de estos chicos.

La manera en que hoy trabajamos con la OI es en forma **multidisciplinaria**. Uno puede tener los mejores médicos del planeta pero uno no va a tratar bien a una persona con OI si no tiene un buen grupo de enfermeras en las que uno pueda confiar y que sepan tratar a los niños; un buen grupo de fisioterapia y de terapia ocupacional. En nuestro grupo de Montreal contamos también con asistentes sociales, psicólogo, dentista y audiólogo.

Hay, no obstante, **efectos colaterales** que conocemos bien y otros que estamos conociendo:

- *La reacción de fase aguda*: es una especie de gripe que tienen los pacientes, un constipado y fiebre la primera vez que reciben el tratamiento. Después no aparece. Se da en el 80 % de los casos.
- *Epi-scleritis y conjuntivitis*: son ojos rojos. Algunas personas tienen temporalmente ojos rojos.
- *Tromboflebitis local*: si la droga se va afuera de la vena puede irritar. Es un riesgo que existe, por eso es muy importante dar la infusión con la dilución correcta.
- *¿Retraso en curación de fracturas?*: Primero hay que tener en cuenta que es sabido que alrededor del 15% de las fracturas en personas con OI no curan completamente, más allá de recibir pamidronato o no. El grupo de Montreal publicó un trabajo mostrando datos que indican que algunas personas con OI pueden tener retraso en la curación de las osteotomías (fracturas quirúrgicas) si están recibiendo pamidronato. Esto no pasa en las fracturas no quirúrgicas en ese informe. Otro informe del grupo del Dr. José Ignacio Parra mostró que los bisfosfonatos no interfieren con la curación de fracturas, ya sean quirúrgicas o accidentales. En Omaha, usando dosis bajas de pamidronato, no hemos notado un aumento en problemas con la curación de fracturas. Estas diferencias se deben probablemente al hecho de que los pacientes del trabajo del grupo de Montreal tuvieron sus osteotomías hechas con una sierra oscilante, que genera calor, y por lo tanto cauteriza el hueso, retrasando (o impidiendo) la consolidación de la fractura. EL uso de la sierra oscilante se ha abandonado.
- *¿Aumento de peso?*: se da en varones adolescentes, no todos, que presentan un aumento de peso desmedido y difícil de controlar.
- *¿Necrosis de la mandíbula?* Recientemente se publicaron trabajos mostrando que el pamidronato puede causar necrosis (daño) del hueso de la mandíbula en pacientes que hayan recibido radiación en el hueso como tratamiento de cáncer. Este es un grupo muy específico de pacientes, y este efecto colateral no ha sido observado en otros pacientes.

Y no quería dejar de mencionar aquí el efecto severo de un tratamiento con pamidronato en un chiquito que tuvo **osteopetrosis**, "huesos de mármol". Se trataba de un paciente con densidad ósea normal, no tenía un diagnóstico claro y le aplicaron pamidronato como tratamiento para combatir el dolor. La dosis que le aplicaron fue de 110 mg./kg./año cuando lo habitual es 9 mg./kg./año. Probablemente la dosis haya sido más alta aún pero no queda claro en el estudio. Por otra parte el intervalo de aplicación fue cada tres semanas cuando lo habitual es que se aplique cada cuatro meses. Este caso lo comento para llevar tranquilidad a las familias: las dosis de pamidronato tal cual se están usando no producen este efecto. Se están estudiando otros efectos, pero no va a pasar en la medida en que se vigile la dosis. Como decía un maestro mío, *la diferencia entre un remedio y un veneno es la dosis*, y éste puede ser muy bueno o muy malo, según cómo se use.

Finalmente, quería comentarles que es muy importante manejar el **tratamiento del dolor**. Lamentablemente encontré una sola publicación que tiene que ver con el tema. Se trata del estudio "Treatment of pain in a case of osteogenesis imperfecta type III", elaborado por un equipo del Hospital Universitario de Valladolid. En nuestro grupo comenzamos hace una semana con una unidad de manejo del dolor para intentar ayudar de alguna manera al paciente.

Hay estudios en progreso, nuevos medicamentos y nuevas formas de aplicarlos. Estos son algunos ejemplos de estudios en progreso:

- Alendronato oral (doble ciego) USA + Canada) - Merck
- Acido Zoledrónico Vs. Pamidronato (Internacional) - Novartis
- Pamidronato en bajas dosis, Hospital de Niños, Omaha, Nebraska (sin esponsor)
- Risedronato oral en OI – (Internacional) P&G

El Dr. Plotkin, a modo de **despedida** y como mensaje final, hizo tres recomendaciones que resultan básicas para cualquier afectado de OI: "*por favor, tomen su leche, expónganse al sol y hagan ejercicio*".

Horacio Plotkin - http://www.geocities.com/dr_plotkin/

En la actualidad, el Dr. Plotkin es Profesor Asistente de Pediatría y Cirugía Ortopédica en la Universidad de Nebraska, y Director de la Clínica de Enfermedades Metabólicas Óseas, Children's Hospital, en Omaha, Nebraska.

Resumen realizado por M. de Luján Echandi y R. Navarrete.
Revisado y actualizado por el autor en junio de 2004 y en Junio de 2005.

Este documento se encuentra, en su formato original, en la siguiente dirección:
<http://voces.ahuce.org/n2/mitos.htm> -> El artículo fue publicado en "*Voces de cristal*", la revista de AHUCE, la Asociación Huesos de Cristal de España – www.ahuce.org