



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Osteoporosis infantil

Childhood osteoporosis

Alumna:

Elena María Baratech Buira

Directora:

Dra. M^a Gloria Bueno Lozano

Facultad de Medicina

Curso 2022-2023



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	5
Remodelado óseo y patogenia.....	5
Marco teórico de osteoporosis en adultos	9
Osteoporosis en la infancia.....	10
Importancia del diagnóstico de osteoporosis en edad pediátrica	13
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	15
METODOLOGÍA.....	16
RESULTADOS	19
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	19
ETIOPATOGENIA.....	19
DIAGNÓSTICO	28
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	34
TRATAMIENTO	35
SEGUIMIENTO	42
PREVENCIÓN	42
DISCUSIÓN	44
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFÍA.....	50

ABREVIATURAS

- AEPED:** Asociación Española de Pediatría.
- AntiTGF β :** “*Anti-transforming growth factor β* ”.
- BMC:** “*Bone mineral mass*”.
- BMP:** Proteínas morfogenéticas óseas.
- CFTR:** “*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*”.
- DKK:** Dickkopf.
- DMO:** Densidad mineral ósea.
- DS:** Desviaciones estándar.
- DXA:** Absorciometría con rayos X de doble energía.
- FSH:** Hormona foliculoestimulante.
- GH:** hormona de crecimiento.
- Ig:** inmunoglobulina.
- IGF-1:** Factor de crecimiento similar a la insulina.
- IL:** Interleucina.
- ISCD:** “*International Society For Clinical Densitometry*”.
- Kg:** kilogramos.
- LH:** Hormona luteinizante.
- LRP:** Proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad.
- MAPK:** Proteína quinasa activada por mitógenos.
- Mg:** miligramos.
- MI:** mililitros.
- M-CSF:** Factor estimulante de colonias de macrófagos.
- NFATc1:** “*Nuclear Factor Of Activated T Cells 1*”.
- NF- κ B:** Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activada.
- Ng/dl:** nanogramos/decilitro.
- Nmol/l:** nanomol/litro.
- OPG:** Osteoprotegerina.
- Osx:** Osterix.
- PGE2:** Prostaglandina E2.
- pQCT:** QCT periférica.
- PTH:** Hormona paratiroides
- Porc:** “*Porcupine*”.
- QCT:** Tomografía computarizada cuantitativa.
- RANK:** “*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B*”.
- RANKL:** “*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand*”.
- RUNX2:** “*Runt-related transcriptor factor 2*”.
- sFRP:** Proteínas relacionadas con frizzled.
- SSF:** suero salino fisiológico.
- TC:** Tomografía computarizada.
- TDF:** Tenofovir disoproxil fumarato.
- TGF- β :** “*Transforming growth factor β* ”.
- TNF:** Factor de necrosis tumoral.
- Th:** “*T helper*”.
- TNSLAP:** Isoenzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina.
- TRAF6:** “*TNF Receptor Associated Factor 6*”.
- TSH:** Hormona estimulante del tiroides.
- UI:** unidad internacional.
- VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.
- vQCT:** QCT vertebral.
- WIs:** Wntless.
- Wnt:** “*Wingless integration site family*”.

RESUMEN

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una reducción de la densidad mineral ósea. Clásicamente se asocia al envejecimiento, pero existe también en la edad infantil, siendo cada vez más reconocida. Esto es debido al incremento de supervivencia de los enfermos crónicos pediátricos y al uso de medicaciones osteotóxicas. Se ha revisado la literatura más reciente y relevante para ofrecer una visión general del tema.

La manifestación clínica principal la constituyen las fracturas por fragilidad, las cuáles deben distinguirse de aquellas que podrían considerarse habituales en la infancia. En los últimos años, se ha progresado en la comprensión de las bases fisiopatológicas, así como en la identificación de causas adquiridas de la enfermedad. Se diferencian las causas primarias, de las que la más frecuente es la osteogénesis imperfecta, de las secundarias, debidas a enfermedades subyacentes o fármacos como los corticoides. Su diagnóstico está basado fundamentalmente en criterios clínicos, siendo la anamnesis detallada y la exploración física exhaustiva fundamentales. El mejor método para la valoración de la densidad mineral ósea en el niño lo constituye la absorciometría de doble energía (DXA). La intervención terapéutica abarca medidas como fomentar el ejercicio físico, siendo preferentes ejercicios de carga estructurada, y la nutrición adecuada, con aporte suficiente de calcio y vitamina D. Además, cuando estén indicados, pueden utilizarse los bifosfonatos como tratamiento farmacológico de elección, siendo el único aprobado en edad infantil. Se prefiere la vía intravenosa, pamidronato y zoledronato son los más usados en pediatría. Existen otros fármacos que se encuentran en estudio, los cuales podrían constituir alternativas terapéuticas prometedoras.

Palabras clave: “osteoporosis”, “DXA”, “densidad mineral ósea disminuida”, “osteogénesis imperfecta”, “pediatría”, “pico de masa ósea”, “bifosfonatos”.

ABSTRACT

Osteoporosis is a disease characterized by a reduction in bone mineral density. Usually, it is related to elderly people, but it also exists in childhood. Over the last few years, it has been increasingly recognized. This is due to the increase in survival rates of chronic pediatric patients and the use of osteotoxic medications. The latest and most relevant literature has been reviewed to provide an overview of the topic.

The main clinical sign is fragility fractures, which should be distinguished from those that could be considered common in childhood. In recent years, progress has been made in understanding the pathogenesis of this condition, as well as in identifying acquired causes. Primary causes, with osteogenesis imperfecta being the most common, are distinguished from secondary causes, which are due to underlying diseases or medications such as corticosteroids. Diagnosis is primarily based on clinical criteria, with a detailed medical history and comprehensive physical examination being essential. The best method for assessing bone mineral density in children is dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Therapeutic intervention includes measures such as promoting physical exercise, with structured weight-bearing exercises being preferred, and ensuring adequate nutrition with sufficient calcium and vitamin D intake. Additionally, when indicated, bisphosphonates can be used as the preferred pharmacological treatment, with the intravenous route being preferred. Pamidronate and zoledronic acid are the most commonly used in pediatrics. There are other drugs currently under study that could provide promising therapeutic alternatives.

Key words: “osteoporosis”, “DXA”, “low bone mineral density”, “osteogenesis imperfecta”, “pediatrics”, “peak bone mass”, “biphosphonates”.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad metabólica caracterizada por una reducción de densidad mineral ósea generalizada y una microarquitectura ósea anormal, con una disminución del grosor de la cortical y del número y grosor de las trabéculas óseas. Esto, resulta en un incremento de la vulnerabilidad de los huesos y, por tanto, un mayor riesgo de fracturas. Es conveniente diferenciar este término de lo que se entiende por osteopenia, en la cual se presenta una densidad mineral ósea disminuida, no tanto como en la osteoporosis, pero que puede llevar a esta, si no se controla (1).

Remodelado óseo y patogenia

El hueso es un tejido compuesto por minerales (la mayoría hidroxiapatita), matriz orgánica, agua y una pequeña porción de lípidos. La matriz orgánica es la que proporciona la elasticidad y la firmeza, mientras que el contenido mineral confiere fuerza y rigidez. Se trata de un tejido dinámico, en constante remodelación. Se forma gracias a unas células llamadas osteoblastos y osteocitos, que producen osteoide, cuya mineralización forma la matriz ósea madura. Por otro lado, están los osteoclastos, que llevan a cabo la resorción, destruyendo el hueso existente y liberando calcio y fosfato (2, 3).

La alteración en el proceso de remodelado óseo antes mencionado constituye el origen de la densidad mineral ósea baja. Los mecanismos patogénicos que causan esta disminución son los siguientes (2, 4):

- Aumento de la resorción ósea: el hueso se destruye más rápido de lo normal.
- Defectos en la formación ósea: puede ser causada por un exceso de resorción, que no dé tiempo a formar hueso o por defectos del propio proceso de formación.
- Falta de formación de una masa ósea adecuada durante la etapa crecimiento y desarrollo del individuo, es decir, fundamentalmente en la infancia y la adolescencia. Se traduce en pico de masa ósea inferior a lo esperado.

Estos procesos están regulados por diferentes vías moleculares, entre las que destacan:

1. **RANK** ("Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B") -**RANKL** ("RANK Ligand") - **OPG** (osteoprotegerina)

RANK se expresa en la superficie de los precursores de osteoclastos y RANKL se expresa en osteoblastos y osteocitos. RANKL es una proteína transmembrana que puede liberarse de la membrana celular gracias a varias proteasas extracelulares y unirse a diferentes receptores (2, 5).

Cuando RANKL se une a RANK, este se trimeriza y recluta a la molécula adaptadora TRAF6 ("TNF Receptor Associated Factor 6"), lo que conduce a la activación de varias vías de señalización, incluidas NF- κ B (factor nuclear

potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) y c-Src. La activación de MAPK que induce la traslocación nuclear de los factores de transcripción c-fos y c-jun. La translocación de NF-κB (Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) al núcleo desencadena la regulación al alza de c-Fos, que en un complejo con NFATc1 (“Nuclear Factor Of Activated T Cells 1”), regulado por Ca²⁺ (requiere su liberación intracelular), inicia un programa genético necesario para la formación de osteoclastos maduros (2, 5).

Por otra parte, la OPG es producida por los osteoblastos, las células madre mesenquimales y varios tipos más de células. Se le conoce como la inhibidora de la diferenciación de osteoclastos. Actúa como un receptor señuelo soluble, que se une a RANKL. Así, RANKL no se puede unir a RANK, lo que inhibe la resorción ósea (2, 5).

Algunos reguladores sistémicos de esta vía son la hormona paratiroidea, la vitamina D activa, los glucocorticoides, la hormona del crecimiento, la prostaglandina E2 y las hormonas sexuales. Además, determinadas citocinas como las interleucinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) pueden activar esta vía de resorción ósea (2, 5).

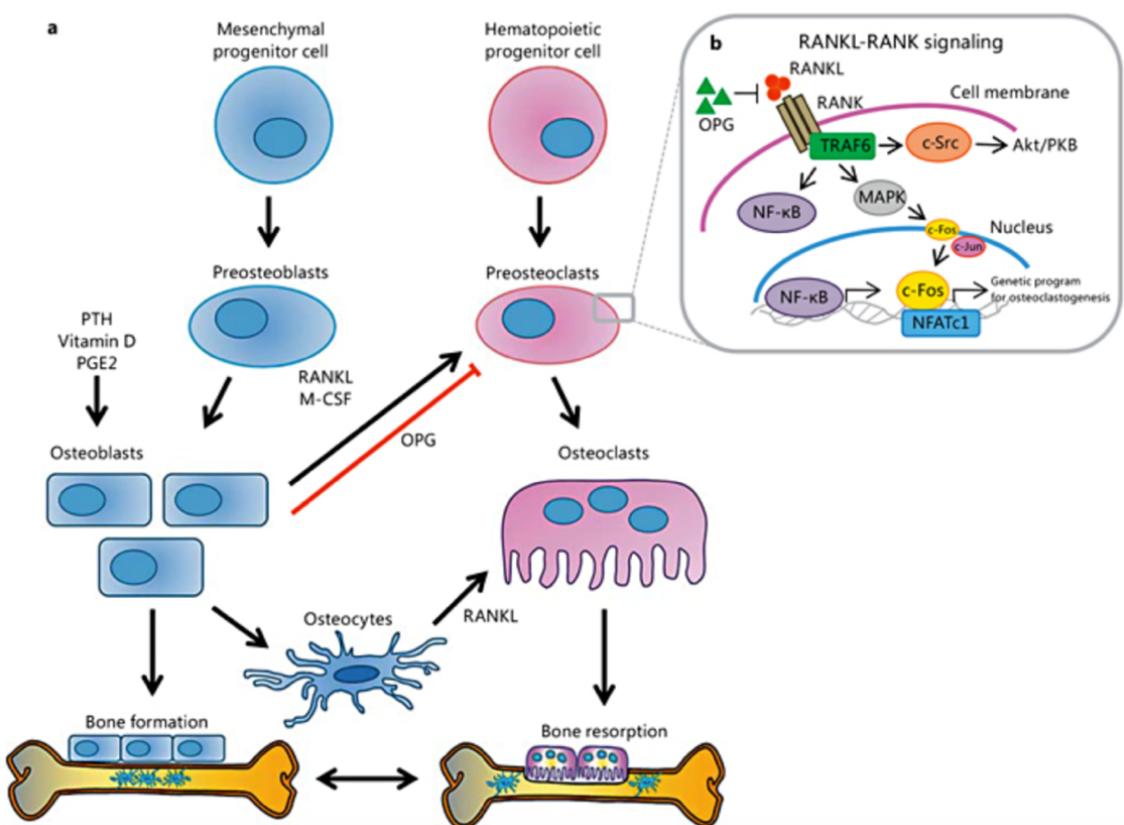


Figura 1: Vía RANK-RANKL-OPG

PTH: parathyroid hormone, PGE2: prostaglandin 2, M-CSF: factor estimulante de colonias de macrófagos, NFATc1: nuclear factor of activated T cells

Fuente: Maeda K et al. 2019 (5)

2. Vía WNT (“Wingless integration site family”):

La glicoproteína Wnt se sintetiza y se somete a lipidación mediada por Porc (“porcupine”) por ácido palmitoleico, luego se secreta de las células al unirse a Wls (“wntless”). Porc es una aciltransferasa que se encuentra en el retículo endoplásmico, mientras que Wls, una proteína transmembrana, participa en la secreción extracelular de Wnt. La proteína Wnt secretada estimula las células diana, en las que se activan las vías de señalización Wnt canónica mediada por β - catenina y no canónica independiente de β -catenina (2, 6).

La vía WNT es activada por ligandos, como Wnt1 y Wnt3a, a través de su unión a los receptores transmembrana Frizzled y los complejos LRP (proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad)-5 y LRP-6 (2, 6).

Los osteoblastos tienen una vida útil de 2 a 3 meses. Con el tiempo, se vuelven apoptóticos, permaneciendo como células de revestimiento óseo inactivas, se incrustan en la matriz ósea o se diferencian en osteocitos. Los osteoblastos derivan de células precursoras mesenquimatosas indiferenciadas. Al activarse, las proteínas WNTsuprimen la apoptosis de las células precursoras de osteoblastos antes de la determinación de la diferenciación celular, lo que facilita la diferenciación de osteoblastos, por tanto, se promueve la osteogénesis y aumenta la masa ósea (6).

Así como la OPG se opone a RANK, la esclerostina (secretada por los osteocitos) inhibe la vía de señalización de WNT a través de su unión a LRP-5 y LRP-6 (2).

La activación de la señalización canónica de WNT en células del linaje de osteoblastos mejora la expresión de osteoprotegerina, suprimiendo así la maduración de los osteoclastos (2, 6).

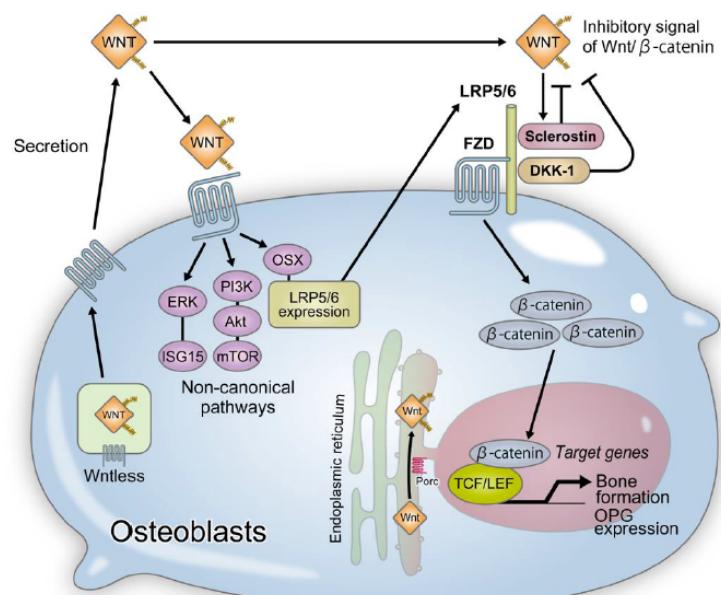


Figura 2: Rol de la proteína WNT en la diferenciación de los osteoblastos. Fuente: Kazuhiro Maera et al. 2019 (6).

3. Vía TGF- β (“Transforming growth factor β ”)

La osteogénesis se ve reforzada por la vía de señalización de TGF- β , que promueve el reclutamiento, la proliferación y la diferenciación de células progenitoras en osteoblastos. Esta diferenciación a osteoblastos es llevada a cabo sobre todo por las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), dentro de las que ha sido bien estudiado el papel de BMP2. Estas proteínas son factores de crecimiento multifuncionales, que pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) (7, 8).

Cuando se necesita formar hueso nuevo, las células madre mesenquimales pueden diferenciarse en osteoblastos, y estos osteoblastos pasar a osteocitos, que brindan estructura y soporte óseo. El principal factor que diferencia estas células madre en osteoblastos es la BMP2, liberada dentro de la matriz ósea o al suero durante la resorción ósea impulsada por la destrucción que llevan a cabo los osteoclastos. BMP2 se une entonces a los receptores de serina/treonina quinasa tipo I y tipo II en las células diana, activando las vías de señalización Smad (canónica) y no Smad (no canónica), que finalmente activan genes osteogénicos como RUNX2 (“runt-related transcriptor factor 2”) y Osterix (Osx) (7, 8).

Además, recientemente se ha visto que BMP2 también es importante para estimular la osteoclastogénesis: diferencia directamente las células precursoras de osteoclastos en osteoclastos. Existe una regulación negativa de este proceso (7).

Por otra parte, la vía del TGF- β interactúa con la señalización de WNT a través de la inhibición de la secreción de esclerostina y la regulación al alza de varios ligandos de WNT (2).

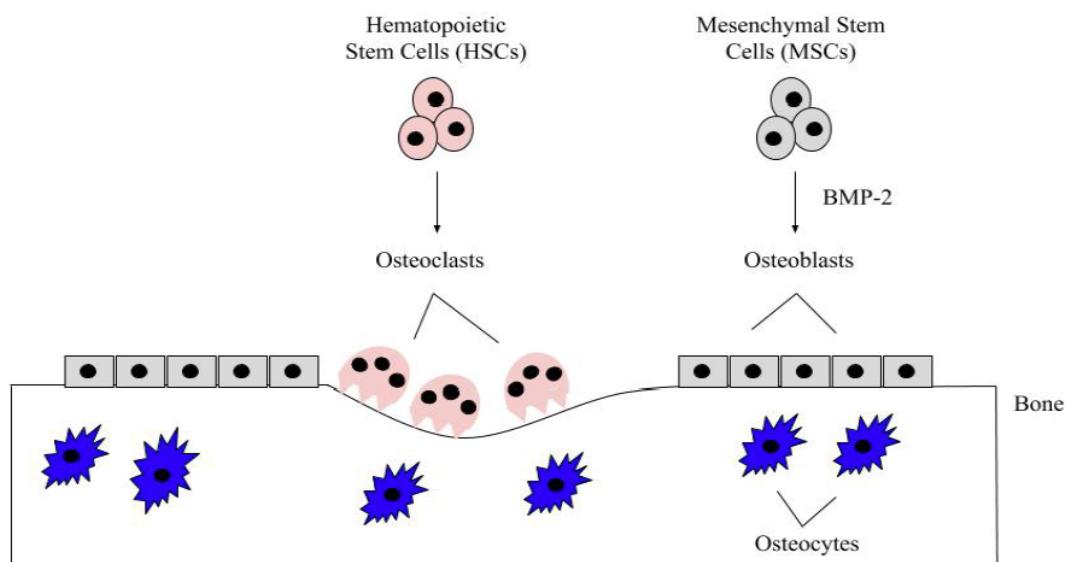


Figura 3: Microambiente óseo y BMP2. BMP-2: proteína morfogenética ósea 2. Fuente: Halloran et al. 2020. (7)

Marco teórico de osteoporosis en adultos

En general, la osteoporosis se define según los criterios de la World Health Organization como la densidad mineral ósea menor o igual a - 2,5 desviaciones estándar (DS) del valor medio de esta en la población adulta, joven y sana, lo que se denomina *T-score*. Se considera osteopenia a la desviación entre -1 y -2,5 DS. Esto se mide con la densitometría ósea, absorciometría con rayos X de doble energía o DXA (9).

Tabla 1: Criterios diagnósticos para definir la osteoporosis en el adulto.

Densidad Mineral Ósea	T-Score
Normal	Entre 1 y -1 DS
Osteopenia	Entre -1 y -2,5 DS
Osteoporosis	< -2,5 DS

DS: desviaciones estándar. Fuente: (2).

Si se consideran estos criterios, según el metaanálisis de 2021 de Salari, N. et al. la prevalencia de la enfermedad se situaría en torno a un 20%, siendo mayor en las mujeres que en los hombres, y, aumentando notablemente a partir de los 50 años. A pesar de no haber muchos estudios sobre la prevalencia de esta enfermedad en África, este estudio mostró que se trata del continente en el que peor situación a este respecto hay, seguido de Europa. Además, debido al aumento de la esperanza de vida y a la relación de esta enfermedad con la edad, su frecuencia está en aumento (9).

La osteoporosis puede ser primaria o secundaria. La primaria se observa sobre todo en mujeres posmenopáusicas y hombres y mujeres mayores de 70 años. La secundaria es causada por enfermedades sistémicas, endocrinas, genéticas, neoplasias, uso crónico de corticoides u otros fármacos... (9).

Existen determinados factores de riesgo de desarrollo de la enfermedad como pueden ser el estilo de vida sedentario, el sobrepeso, el tabaquismo, el consumo de alcohol, déficits nutricionales, la menopausia precoz o la pérdida de la función ovárica. (9).

La principal manifestación clínica de la osteoporosis son las fracturas por fragilidad, las cuales afectan a la calidad de vida de los pacientes de manera notable y aumentan la morbimortalidad. Usualmente, ocurren en tres puntos: columna vertebral, antebrazo distal y cadera (9).

Osteoporosis en la infancia

A pesar de ser considerada una enfermedad relacionada con el envejecimiento, la osteoporosis infantil también existe y está en aumento. Esto se debe fundamentalmente al aumento de la supervivencia de los enfermos crónicos pediátricos y al uso de medicamentos como los glucocorticoides, que tienen efectos perjudiciales para el hueso. La prevalencia real de la enfermedad en la infancia se desconoce (2, 5).

Existen varias diferencias entre los adultos y los niños, comenzando con las diferencias conceptuales. No se puede definir la osteoporosis infantil con el T-Score, como se hacía en los adultos, ya que este comparaba con adultos jóvenes, por lo que la definición en la infancia está basada fundamentalmente en la existencia de fracturas por fragilidad. Además, existe una herramienta similar al T-Score que parece ayudar al diagnóstico, llamada Z-Score, de la que se hablará más detenidamente en los siguientes apartados de la revisión (3, 9).

Al igual que en el adulto, puede ser primaria o secundaria:

Primaria: se refiere a trastornos genéticos que causan la fragilidad ósea. La forma más frecuente es la osteogénesis imperfecta, que clásicamente se ha asociado a mutaciones en los genes que codifican el colágeno, COL1A1 y COL1A2, componente necesario de la matriz extracelular del hueso (2, 10).

A parte de trastornos en otros genes, algunos de los cuales influyen directamente en la remodelación ósea, otros en los componentes del hueso y otros en las vías moleculares, se encuentra entre las causas primarias otra entidad, la osteoporosis idiopática juvenil, de patogenia aún no conocida (2).

Secundaria: las situaciones que pueden llevar a ella son múltiples.

- Enfermedades neuromusculares: la inmovilidad y las terapias usadas para algunas de ellas, corticoides principalmente, son las responsables (11).
- Enfermedades gastrointestinales: debidas, en general, a las condiciones de malabsorción y malnutrición (11).
- Enfermedades psiquiátricas: en ellas encontramos la anorexia nerviosa. Se ha relacionado el desarrollo de osteoporosis con los desórdenes endocrinos que causa y con unas moléculas llamadas adiponectinas (12).
- Enfermedades hematológicas: en la leucemia la liberación de citocinas estimularía la actividad de los osteoclastos (2).
- Enfermedades infecciosas: principalmente por efecto adverso de las terapias (13).
- Enfermedades pulmonares: la malnutrición, la inflamación crónica con consiguiente liberación de citocinas y algunas terapias son los factores responsables más conocidos (14).
- Enfermedades endocrinológicas: las hormonas influyen en el equilibrio entre resorción y formación ósea (15).
- Enfermedades reumatólogicas: principalmente por el estado de inflamación sistémica (16).

- Enfermedades renales: hiperparatiroidismo y tratamiento con glucocorticoides.
- Errores innatos del metabolismo: déficits nutricionales en el contexto del tratamiento de las enfermedades (17).
- Enfermedades cutáneas: por la inflamación crónica, la inmovilidad o los déficits nutricionales (18).

En la siguiente figura se recogen las causas más relevantes de la enfermedad, que se explicarán más ampliamente a lo largo del trabajo (3).

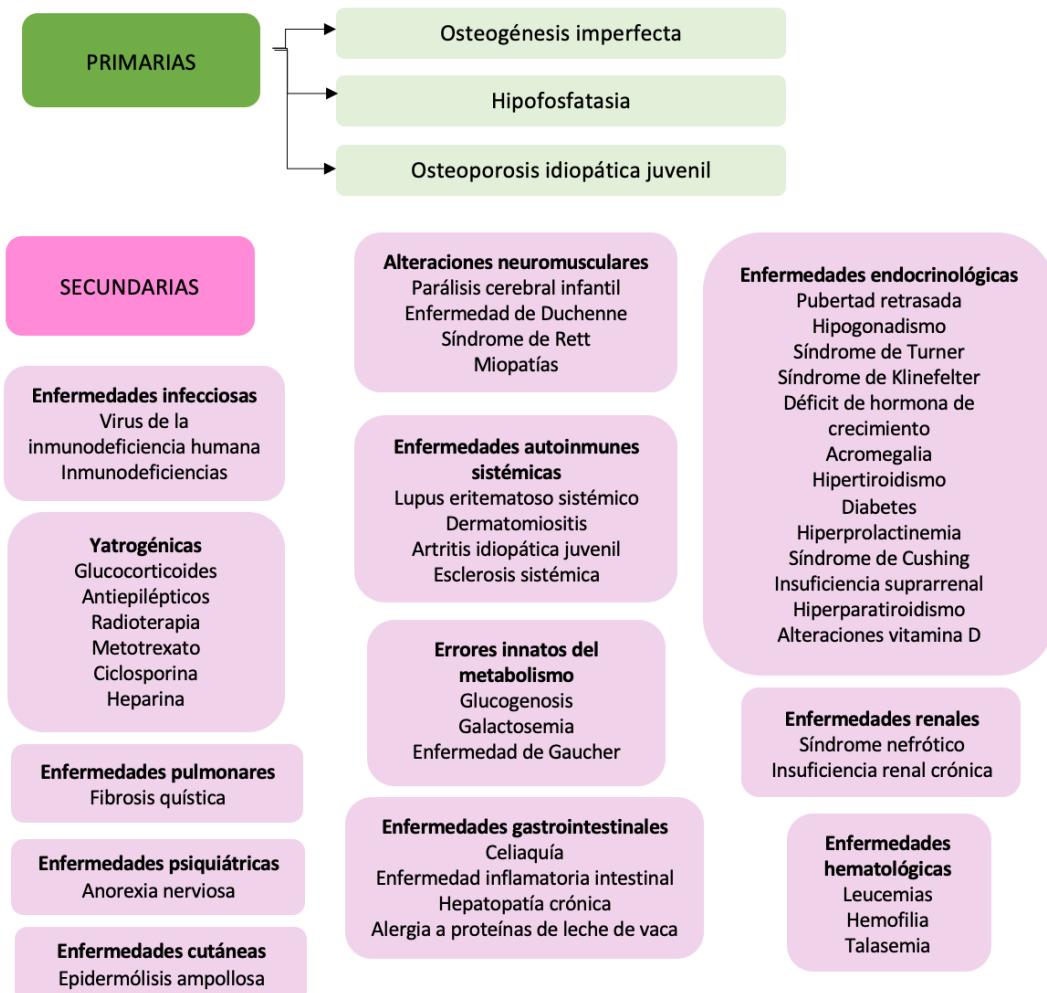


Figura 4: Principales causas de osteoporosis en la infancia. Fuente: Galindo Zavala et al. 2020 (3)

Los factores de riesgo de desarrollo incluyen los mencionados en la edad adulta, destacando también la desnutrición, la escasa exposición solar, el consumo de algunos medicamentos como los corticoides y los antiepilepticos, la inmovilidad y el padecimiento de enfermedades que pueden ser causa secundaria de la enfermedad, como la celiaquía o la leucemia. Es de interés su conocimiento, ya que puede ayudar tanto en la prevención como en la terapia de la enfermedad (2, 3).

El abordaje de la osteoporosis en la infancia, al igual que en los adultos, debe ser multidisciplinar, incidiendo de manera exhaustiva en la mejora del estilo de vida. Los pilares fundamentales del tratamiento son (11):

1. **Nutrición:** mantener niveles suficientes de vitamina D y calcio.
2. **Ejercicio y actividad física.**
3. **Fármacos:** actualmente, no por existir diagnóstico de osteoporosis se deben introducir fármacos, pues se ha visto que a veces el problema se resuelve al cesar los factores de riesgo. Entre los más utilizados se encuentran.
 - **Bifosfonatos:** único tratamiento farmacológico recomendado en la infancia en la actualidad, aunque se desconocen sus efectos a largo plazo en la población infantil. Se utiliza también en adultos.
 - **Denosumab:** anticuerpo monoclonal contra RANKL. Se conocen sus efectos en adultos, aunque en niños no están bien descritos por lo que se está investigando en este terreno.
 - **Terapia de hormonas sexuales:** al ser la osteoporosis una enfermedad crónica sistémica puede provocar pubertad retrasada, por lo que en niños con este problema se puede considerar administrar este tipo de hormonas. Además, en algunos estudios se ha observado que aumenta la densidad mineral ósea de estos individuos.
 - **Teriparatida:** en adultos mejora la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fracturas. No se ha utilizado anteriormente en niños con osteoporosis con epífisis abiertas, debido a la preocupación por el riesgo potencial de osteosarcoma, observado en animales, que se descartó en 2020. Desde entonces, parece una opción prometedora.

Se están investigando otras opciones de tratamiento en la infancia como son la hormona de crecimiento, los inhibidores de la vía WNT y los antiTGF β ("anti-transforming growth factor β "), que actúan contra factores moleculares implicados en la patogenia de la enfermedad (2, 11).

En la siguiente tabla se exponen las principales diferencias entre la edad adulta y la pediátrica en esta enfermedad:

Tabla 2: Diferencias entre la osteoporosis de la infancia y de la edad adulta

	ADULTOS	NIÑOS
Prevalencia	20%	Desconocida
Incidencia	En aumento: esperanza de vida	En aumento: supervivencia enfermos crónicos pediátricos
Diagnóstico	T-Score	Criterios clínicos y Z-Score
Paciente tipo	1 ^a : Mujer postmenopáusica 2 ^a : Factores de riesgo o enfermedades relacionadas	1 ^a : Osteogénesis imperfecta 2 ^a : Niño con fracturas de repetición o factores de riesgo

Fuente: Ciancia, S. et al. 2022 (2)

Importancia del diagnóstico de osteoporosis en edad pediátrica

Clásicamente, la osteoporosis se ha considerado una enfermedad que afecta a adultos, principalmente a mujeres tras la menopausia, pero en las últimas décadas se ha empezado a reconocer como un trastorno que puede desarrollarse también en edades pediátricas, tanto en niños con trastornos genéticos que predisponen a la fragilidad ósea como en aquellos con enfermedades agudas o crónicas que puedan estar relacionadas (2, 19).

Para ilustrar la diferencia en la investigación en este campo entre los adultos y los niños, a continuación, se exponen dos imágenes de lo que ocurre cuando se busca en el motor de búsqueda bibliográfica PubMed, usando los filtros disponibles con los que se puede seleccionar un rango de edad determinado. Esta búsqueda fue realizada en enero de 2023.

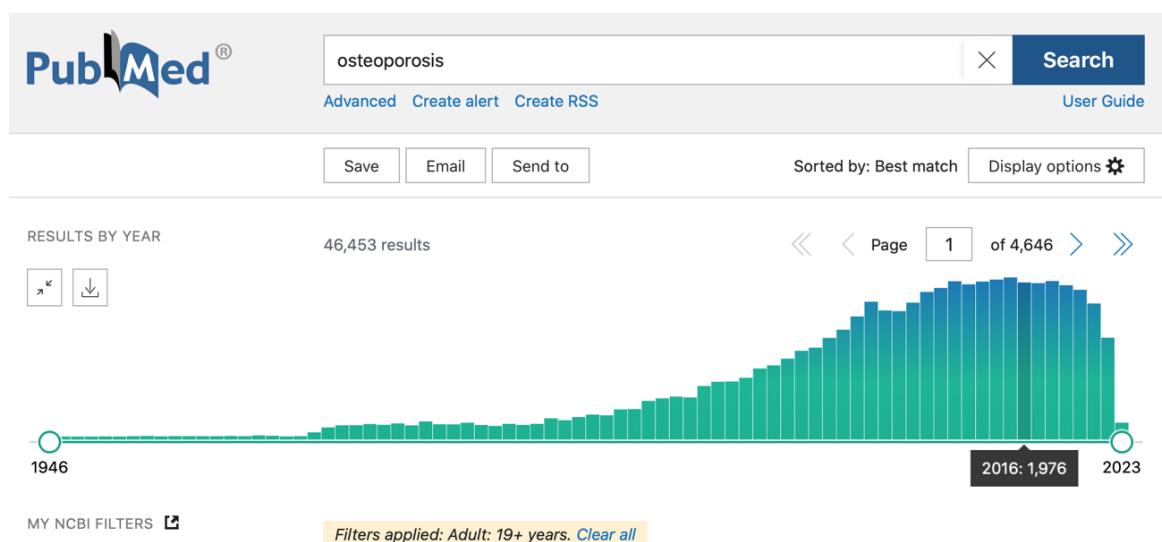


Figura 5: Resultados de búsqueda bibliográfica osteoporosis en adultos. **Fuente:** PubMed.

En esta primera figura podemos ver lo que ocurre cuando se busca la osteoporosis en adultos, apareciendo unos 46000 resultados y con un ejemplo de los artículos publicados en los últimos años, pues son en los que más se ha investigado, con 1976 artículos en el año 2016.

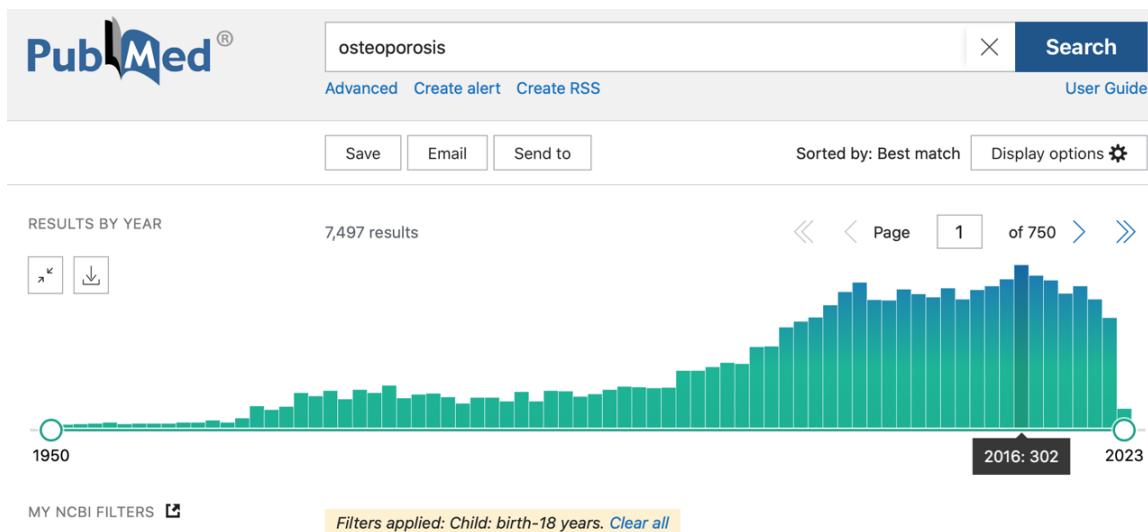


Figura 6: Resultados de la búsqueda bibliográfica de osteoporosis en niños. Fuente: PubMed.

En contraste con lo anterior, tenemos la figura 2, en la que se puede apreciar que el número de publicaciones en niños es menor, apareciendo tan solo 7497 resultados y 302 en el año 2016 (que fue en el que más se publicó). Se observa que en ambos tramos de edad se empezó a publicar más o menos hacia los mismos años, con un incremento notable a partir de los años 1990-2000, luego se trata de un tema relativamente reciente.

Si bien es cierto que es una enfermedad con una mayor prevalencia en la edad adulta, también se puede diagnosticar en la infancia. Su prevalencia real en este rango de edad es desconocida. A pesar de esto, se considera de especial importancia tanto el diagnóstico como el posible tratamiento de esta si se desarrolla en la infancia o en la adolescencia, pues se trata de las etapas en las que se desarrolla el sistema musculoesquelético (2, 20).

Los factores que influyen en la estructura y la calidad de la formación ósea son los antecedentes genéticos, la función de los órganos, las enfermedades sistémicas crónicas, los medicamentos y los trastornos musculares, así como los trastornos metabólicos (2, 20).

Así, antes de los 18 años se forma en torno a un 95% de la masa ósea, alcanzándose el pico máximo en torno a los 25-30 años, después de lo cual va descendiendo progresivamente. Por tanto, la niñez es un momento clave para construir un sistema musculoesquelético en plenas condiciones (2, 20).

JUSTIFICACIÓN

Cuando se habla de osteoporosis suele venir a la mente la imagen de una mujer mayor, en edad posmenopausica. Si bien es cierto que afecta con mayor frecuencia a este grupo de población, no es despreciable ni en los varones ni en lo que respecta a la edad pediátrica. En esta última, es de especial relevancia ya que es en la infancia y adolescencia cuando se adquiere la mayor parte de la masa ósea.

Existen numerosos estudios del tema en adultos, siendo bastante más desconocido en niños, aunque en los últimos años ha empezado a publicarse un poco más en lo relacionado con el tema. En este contexto, se ha realizado esta revisión bibliográfica para ilustrar que no se trata solo de una enfermedad de sujetos añosos.

OBJETIVOS

El **objetivo general** de este trabajo es revisar la evidencia existente sobre la osteoporosis infantil, con el fin de dar a conocer esta condición en la infancia, y conocer los aspectos más importantes de esta afección.

Los **objetivos específicos** son los siguientes:

- Exponer cómo suele manifestarse la enfermedad en la infancia y las causas de esta en la infancia.
- Analizar las técnicas disponibles para su diagnóstico, sus ventajas e inconvenientes, y cuáles se consideran de elección en la actualidad.
- Revisar las alternativas terapéuticas existentes para su manejo, así como sus efectos beneficiosos y adversos.
- Conocer si existen medidas que ayuden a la prevención de la enfermedad.
- Recopilar los aspectos en los que se está investigando en la actualidad y analizar posibles perspectivas de futuro.

METODOLOGÍA

La búsqueda de bibliografía fue realizada en enero de 2023.

Se realizó una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed y Web Of Sciences de la literatura disponible relacionada con la osteoporosis en edad pediátrica. Por otra parte, se consultaron también los protocolos de manejo de esta enfermedad de la Asociación Española De Pediatría (AEPED).

La búsqueda estuvo basada en una serie de palabras clave: “osteoporosis”, “DXA”, “low bone mineral density”, “osteogenesis imperfecta”, “pediatrics”, “peak bone mass”, “biphosphonates”.

Criterios de inclusión: Se han priorizado metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, por ser los tipos de documentos con mayor evidencia científica, y guías clínicas desde aproximadamente el año 2000, para ver la evolución del manejo. Por otro lado, se eligieron aquellos en cuyo título o abstract se veía que la osteoporosis infantil era el tema principal del artículo y que podían resultar relevantes para la revisión. Por último, se escogieron los que estaban publicados en español, inglés o francés. Se buscó entre las referencias de algunos artículos con el fin de encontrar otros de interés, seleccionando algunos mediante esta búsqueda inversa.

Criterios de exclusión: artículos duplicados, artículos no relacionados con el propósito de la revisión, estudios de los que no estuviera disponible el texto completo.

Extracción de datos: la selección de los documentos que se usaron para la revisión se realizó en un primer momento mediante el título y la lectura del abstract de los mismos, siendo necesario en ocasiones leer más allá en el cuerpo del documento para decidir si encajaba o no con los objetivos de este trabajo.

Búsqueda en PubMed

En PubMed, para encontrar los artículos que resultaran de mayor interés se utilizaron de los términos MeSH “osteoporosis”, “child”, “adolescent” e “infant”.

El término MeSH “osteoporosis” incluye por debajo en la jerarquía “osteoporosis, postmenopausal”, por lo que se seleccionó la opción de no incluir los términos por debajo de “osteoporosis” en la jerarquía.

Los términos MeSH “child”, “adolescent” e “infant” fueron utilizados conjuntamente porque cada uno se refiere a unas edades, todas las cuales entran dentro de lo que nos interesa en este trabajo.

- Infant: 0-23 meses.
- Child: 2-12 años.
- Adolescent: 12-18 años.

Los términos fueron combinados usando los operadores booleanos (AND, OR, “”), quedando finalmente la ecuación de búsqueda de la siguiente forma:

("Osteoporosis"[Mesh:NoExp]) AND ("Child"[Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh])

Para acotar la búsqueda se utilizaron distintos filtros. En un primer momento se encontraron 4379 artículos, a los que se les puso el filtro de guías de práctica clínica o "Practice guidelines" y después "Systematic review" y "Meta- Analysis" por ser estos dos últimos tipos de estudios con gran evidencia científica, y el primero una manera de conocer la evolución en el manejo de la enfermedad a lo largo de los años, pues se empezó a publicar sobre ella hacia el año 1990.

Después de ello, la mayoría de artículos se seleccionaron con el filtro "Last 5 years" aplicado, con el fin de que la revisión estuviera lo más actualizada posible.

A partir de ahí, se seleccionaron los artículos finales usando los criterios de inclusión y exclusión antes expuestos.

En la siguiente tabla se exponen los pasos de la búsqueda con el número de resultados de cada uno a la derecha.

Tabla 3: Artículos obtenidos en la búsqueda en PubMed.

#1	"Osteoporosis"	62001
#2	"Osteoporosis"[Mesh:NoExp]	49819
#3	"Child"[Mesh] OR "Infant" [Mesh] OR "Adolescent" [Mesh]	
#4	#2 AND #3	4379
#5	#2 AND #3 + Filtro "Practice guidelines"	27
#6	#5 + Filtro "Systematic Review" + Filtro "Meta-Analysis"	90
#7	#2 AND #3 + Filtro "Last 10 years"	872
#8	#2 AND #3 + Filtro "Last 10 years" + Filtro "Free full text"	376

Además, se usó PubMed para buscar información con el fin de ilustrar el marco teórico de la osteoporosis en adultos, seleccionando un metaanálisis y revisión sistemática reciente sobre la prevalencia de la misma para poder ofrecer también una comparativa con los adultos.

Búsqueda en Web Of Science

En la búsqueda se usó la siguiente ecuación:

((ALL=(osteoporosis)) OR ALL=(DXA)) AND ALL=(child*)

Se usó el término DXA en este motor de búsqueda y no en PubMed porque Web Of Science permite filtrar por área de investigación, en este caso pediatría. Cuando se hizo la búsqueda en PubMed, si se utilizaba este término salían muchos artículos de su uso en adultos, lo que no ocurriría al filtrar por área de investigación en Web Of Science.

En la siguiente tabla se exponen los pasos de la búsqueda con el número de resultados de cada uno a la derecha.

Tabla 4: Artículos obtenidos en la búsqueda en Web Of Science.

#1	ALL=(osteoporosis)	135819
#2	ALL=(DXA)	15498
#3	Child*	
#4	(#1 OR #2) AND #3	11216
#5	#4 + 10 últimos años	5660
#6	#5 + Pediatrics (Web Of Science Categories)	627
#7	#6 + Open Access	274

Se ordenaron por relevancia y se seleccionaron aquellos de mayor relevancia que cumplían los criterios de inclusión para ayudar a la selección los artículos encontrados en PubMed y para ver si se encontraban otros artículos distintos.

RESULTADOS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La principal manifestación de esta enfermedad, al igual que en los adultos, son las fracturas óseas secundarias a traumatismo de baja energía, debidas a la baja densidad mineral ósea. Dado que las fracturas infantiles son muy comunes, se debe distinguir cuáles podrían ser debidas a esta enfermedad o cuáles entran dentro de lo habitual para un niño (2, 3).

Clásicamente se clasifican en (3):

- **Vertebrales:** pueden ser pasadas por alto con facilidad, ya que en numerosas ocasiones son asintomáticas.
- **No vertebrales:** suelen estar acompañadas de dolor, impotencia funcional y deformidad.

ETIOPATOGENIA

Como se ha comentado en la introducción, al igual que en los adultos, existen formas primarias o secundarias de osteoporosis.

Causas Primarias

La osteoporosis primaria se refiere a condiciones de fragilidad ósea causadas por trastornos genéticos. La forma más frecuente es la osteogénesis imperfecta. Encontramos también otras entidades como la osteoporosis idiopática juvenil (de fisiopatología aún desconocida), la Hipofosfatasia o la enfermedad de Paget juvenil, que involucran o bien a los propios componentes de la matriz ósea o a las vías moleculares que regulan los procesos de mineralización (2).

Osteogénesis imperfecta

Se trata de un trastorno genético que se puede heredar de forma autosómica dominante, recesiva o ligada al X. Las características clínicas principales por las que se caracteriza son fragilidad ósea, deformidades esqueléticas y deficiencia de crecimiento, aunque también presenta manifestaciones extraesqueléticas (2, 10).

En torno a un 80-90% de los casos (tipos I a IV) son causados por variantes patogénicas en los exones de los genes que codifican el colágeno tipo I, componente fundamental de la matriz extracelular del tejido conectivo y necesario para la elasticidad del hueso, que se heredan de forma autosómica dominante. Su precursor, el procolágeno I está compuesto de cadenas de aminoácidos codificadas por los genes *COL1A1* (cadena proalfa1) y *COL1A2* (cadena proalfa2). Las secuencias de aminoácidos comprenden una glicina y otros dos aminoácidos variables, cuando por una mutación, la glicina es sustituida por otro aminoácido, se produce la enfermedad y, según las características del aminoácido sustituto se dará una forma más grave o más leve, con un defecto cualitativo o cuantitativo del colágeno. A parte de esto, puede verse otro tipo de mutaciones como sin sentido o cambio del marco de lectura (10, 21).

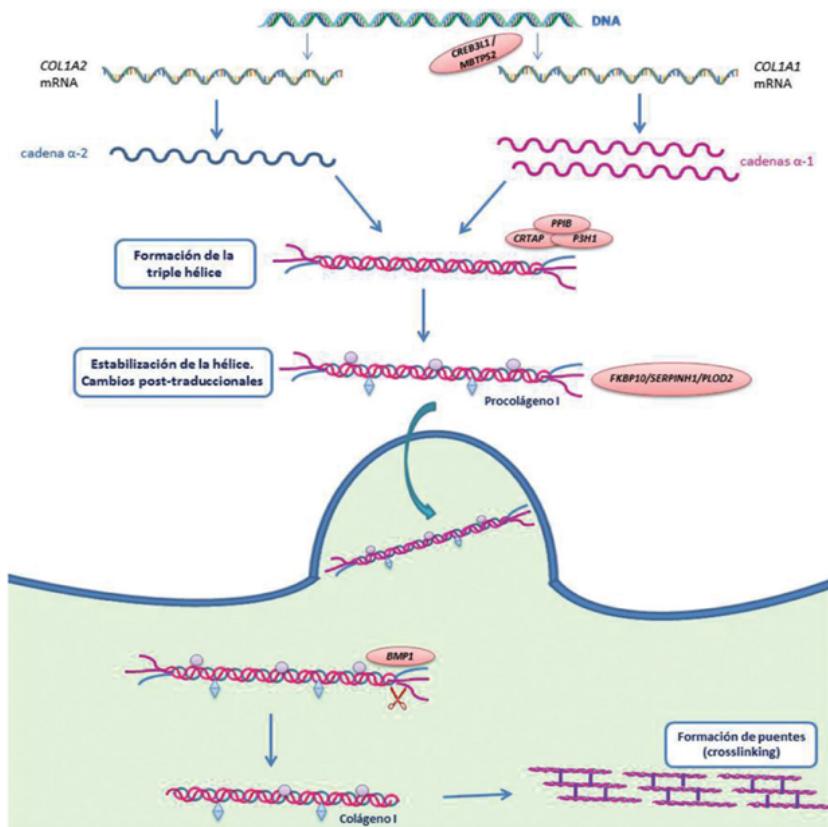


Figura 7: Síntesis de colágeno y genes implicados
Fuente: Bou Torrent 2020 (21).

En los últimos años, se han identificado otros genes cuyas mutaciones causan la enfermedad, algunos relacionados con el colágeno y otros con el proceso de mineralización u osteoblastogénesis. En ocasiones, estos genes se encuentran implicados en las vías moleculares mencionadas en el apartado de fisiología normal del hueso de la introducción, como es el caso de *WNT1*. De este último, se ha identificado una mutación truncada homocigota autosómica dominante causante de la enfermedad. Varias líneas de evidencia indican que la señalización *WNT* induce la diferenciación de osteoblastos y la formación ósea, lo que podría ser aprovechado como diana terapéutica en la osteogénesis imperfecta y en la osteoporosis (21) (22).

Se puede observar los genes y su mecanismo de fisiopatológico principal en la siguiente tabla.

Tabla 5: Genes relacionados con osteogénesis imperfecta y su mecanismo fisiopatológico.

GEN MUTADO	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO
<i>IFITM5</i> <i>SERPINF1</i>	Déficit en la mineralización
<i>CRTAP</i> <i>LEPRE1</i> <i>PPIB</i> <i>SERPINH1</i> <i>FKBP10</i> <i>BMP1</i>	Déficit en la conformación y el procesamiento del colágeno

<i>SP7</i> <i>TMEM38B</i> <i>WNT1</i> <i>CREB3L1</i> <i>SPARC</i> <i>MBTPS2</i> <i>P3H1</i>	Defectos en la diferenciación de osteoblastos
---	---

Fuente: Petar Blek et al. 2021 (10).

Un estudio reciente de Petar Blek et al., que realizaron análisis genéticos en una familia, indica que las variantes patogénicas en el gen *PLS3*, que codifica la plastina 3, desempeñan un papel importante, aunque todavía un poco desconocido, en la regulación del remodelado óseo por osteoblastos y osteoclastos, que conduce a una osteoporosis temprana grave. En un estudio de noviembre de 2021 se identificó una familia croata con OI ligada al cromosoma X causada por una nueva variante sin sentido en el gen *PLS3E*/ producto proteico de *PLS3* (10).

Osteoporosis idiopática juvenil

Se trata de una condición con fisiopatología aún no conocida. Caracterizada por dolor en las caderas, miembros inferiores o en la espalda, que provoca dificultad para caminar, y por fracturas de huesos largos y vertebrales por compresión. Suele comenzar antes de la pubertad. Se considera que no hay antecedentes familiares positivos, ni formas extraesqueléticas ni deterioro del crecimiento, siendo un diagnóstico fundamentalmente clínico y siempre que se excluyan otras causas de osteoporosis. En algunos casos clasificados como osteoporosis idiopática juvenil se han descritos mutaciones de *LRP5*, que podría ser las causantes de la osteoporosis (2).

Otros trastornos primarios

Hipofosfatasia: la hipofosfatasia infantil se presenta antes de los 6 meses, existiendo también formas que aparecen en el adulto. Puede ser de herencia autosómica dominante o recesiva. Se trata de un error congénito del metabolismo caracterizado por una baja actividad de la fosfatasa alcalina, proteína de los osteoblastos necesaria para la mineralización ósea. Se producen mutaciones de pérdida de función dentro del gen que codifica la isoenzima no específica de tejido de la fosfatasa alcalina (*TNSLAP*) (23).

Enfermedad de Paget Juvenil: trastorno raro en el que puede haber desde un déficit de la osteoprotegerina, con un incremento por tanto de la osteclastogénesis mediada por *RANK-RANKL*; a una hiperactivación de *RANK* (2).

Tabla 6: Resumen etiopatogenia osteoporosis primaria.

ENFERMEDAD	MECANISMO PATOGÉNICO PRINCIPAL	OTROS
Osteogénesis imperfecta	Alteración colágeno: mutaciones en <i>COL1A1</i> y <i>COL1A2</i>	Genes relacionados con: <ul style="list-style-type: none"> ○ Déficit mineralización ○ Déficit en colágeno ○ Déficit diferenciación osteoblastos
Osteoporosis idiopática juvenil	No conocido	Possible mutación <i>LRP5</i>
Hipofosfatasia	Mutación <i>TNSLAP</i>	
Enfermedad de Paget Juvenil	Déficit osteoprotegerina	

Causas secundarias

La osteoporosis secundaria ocurre como resultado de patologías subyacentes o del consumo de algunos medicamentos. Las situaciones que pueden llevar a ella son múltiples. Factores como la desnutrición, la inmovilidad y la falta de actividad física son, a cualquier edad, factores de riesgo para el desarrollo de esta condición. Dependiendo de la causa responsable la fisiopatología varía (2).

Alteraciones neuromusculares

La morbilidad ósea incluye factores como la miopatía progresiva, que lleva a inmovilización. Durante la inmovilización, la falta de tensión muscular da como resultado una carga ósea biomecánica reducida, que es detectada por los osteocitos y traducida en señales bioquímicas que conducen a huesos largos más delgados y menos trabeculares (2, 11).

- **Enfermedad de Duchenne:** a la inmovilidad se suman la terapia crónica con altas dosis de glucocorticoides, retraso de crecimiento y retraso puberal (causado por hipogonadismo inducido por los glucocorticoides) (11).

Enfermedades reumatólogicas

En este tipo de enfermos, múltiples factores contribuyen a la reducción de la densidad mineral ósea, como son la inflamación sistémica, la actividad física reducida, el retraso puberal, el tratamiento con glucocorticoides, el crecimiento deficiente, la malabsorción y deficiencias nutricionales (16).

Papel de la inflamación: la evidencia acumulada subraya el papel de una compleja red de células óseas, linfocitos T y B, citocinas proinflamatorias (*IL(interleucina)-17, IL-23, IL-1, IL-6* y *TNF-α*) y vías de señalización (16):

- Las citoquinas proinflamatorias mejoran la expresión de *RANKL* en fibroblastos sinoviales, osteoblastos y osteocitos. Además, regulan a la baja la señalización *WNT*, induciendo sus antagonistas: las proteínas Dickkopf (*DKK1, DKK2*), la esclerotina y las proteínas relacionadas con frizzled (sFRP).
- Las células Th (“*T helper*”)-17 son osteoclastogénicas, ya que producen citocinas proinflamatorias, mientras que las derivadas de Th-1 y Th-2 son inhibidoras de la diferenciación de los osteoclastos.

- Las células B, por su parte, se diferencian en células plasmáticas, que inhiben la formación de hueso a través de la expresión de *DKK1*. Los autoanticuerpos también parecen tener un papel en la osteoclastogénesis, pues recientemente se ha informado de esto en los anticuerpos anti-citrulina de la artritis reumatoide.

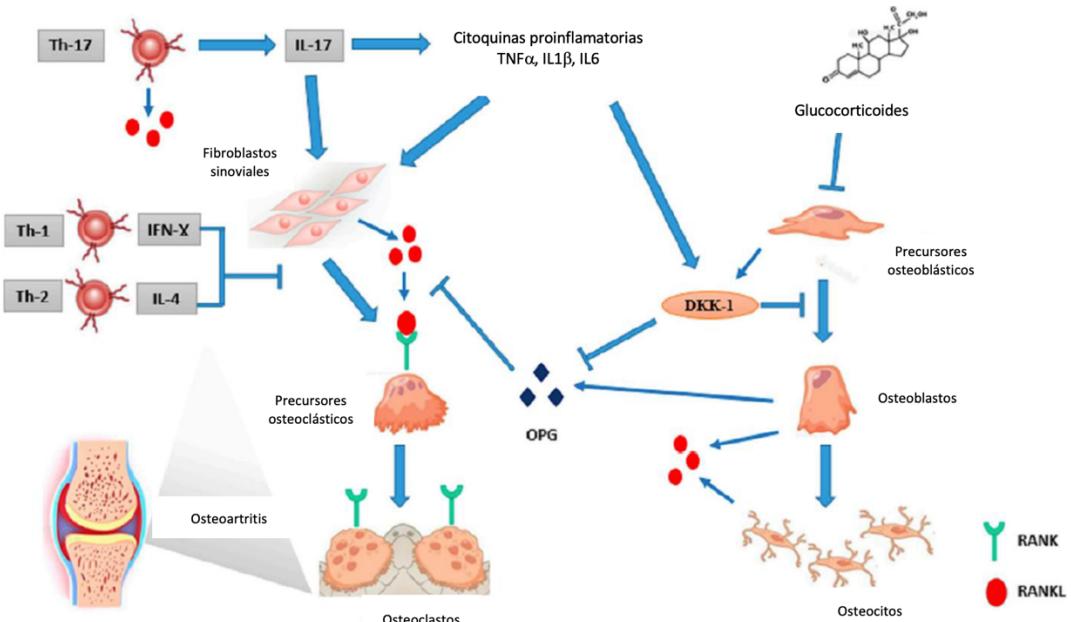


Figura 8: Papel de la inflamación en la remodelación ósea. *Modificado de: Francesca Di Marcello et al. (28)*

Enfermedades gastrointestinales

Las condiciones asociadas con malabsorción y malnutrición, especialmente en el caso de la absorción del calcio y la vitamina D, pueden resultar en disminución de la densidad mineral ósea.

- **Enfermedad celiaca:** pueden tener anticuerpos anti-OPG, con lo que la génesis de osteoclastos estará aumentada. Se encuentran también implicados el hiperparatiroidismo secundario y la osteomalacia, debidos a la malabsorción de vitamina D, y las citoquinas proinflamatorias (11, 24, 25).
- **Enfermedad inflamatoria intestinal:** la densidad mineral ósea disminuye debido a la malabsorción de vitamina D, y calcio, el tratamiento con glucocorticoides y la inflamación (26).

Enfermedades psiquiátricas

Anorexia nerviosa: es una enfermedad que cursa con desnutrición y disfunción hipotalámica. En la adolescencia, se produce amenorrea hipotalámica, que se acompaña de niveles bajos de gonadotropinas y, con ello, deficiencia de estrógenos. Además, en la anorexia hay un estado de resistencia a la GH, hipercortisolismo e interrupción de la producción de adiponectinas y hormonas reguladoras del apetito. La osteoporosis en la anorexia se debe a la malnutrición y a algunas de estas endocrinopatías (11).

Algunos autores relacionan la alteración en producción, liberación y acción de adiponectinas con disminución de la densidad mineral ósea o falta de su aumento esperado durante la adolescencia. En un estudio de 2022 se propone que estas tengan un efecto adverso a través de un cambio en los niveles de OPG, RANKL y/o en la relación OPG/RANKL (12).

Además, proponen la relación de niveles más altos de la adiponectina con la enfermedad. Se partía de que la neutralización de esta adiponectina resultaba en una pérdida de osteoclastogénesis in vitro, y que paralelamente, los niveles de adiponectina son más elevados en pacientes con osteoporosis, lo que se comprobó en este estudio. Aun así, esto podría estar influido por factores endógenos alterados en pacientes con anorexia nerviosa como estrógenos, vitamina D, citocinas u hormonas paratiroides (12).

Enfermedades hematológicas

Leucemia: probablemente causada por la liberación de citocinas de las células leucémicas, que estimula la actividad de los osteoclastos (2).

Enfermedades infecciosas

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): en adultos se conoce que los infectados por VIH presentan un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas. En los niños, parece estar también aumentado, aunque no se conocen aún las consecuencias a largo plazo. A esto contribuye que, si bien la terapia antirretroviral tiene efectos indiscutiblemente muy positivos, el inicio de los antirretrovirales parece causar una disminución de la masa ósea, siendo con el que mayor pérdida se ha observado tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (13).

Enfermedades pulmonares

Fibrosis quística: trastorno autosómico recesivo que implica mutaciones en el gen *CFTR* (“*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*”). Los factores de riesgo conocidos para enfermedad ósea asociada incluyen mala nutrición, infección e inflamación pulmonar crónica, insuficiencia pancreática, pubertad retrasada, disminución de la actividad física y medicamentos, incluidos glucocorticoides y terapias relacionadas con trasplantes, la presencia de alteración del metabolismo de la glucosa en la diabetes y el posible efecto directo del *CFTR* sobre la activación de los osteoclastos. El riesgo de fractura y los informes sobre los resultados generales de la densidad mineral ósea en niños y adolescentes con fibrosis quística son contradictorios, sin embargo, se observa un aumento significativo de fracturas en comparación con controles sanos (14).

Yatrogénicas

Numerosos fármacos se han visto involucrados en el desarrollo de osteoporosis, entre los cuales en los estudios realizados en niños destacan los glucocorticoides y los antiepilepticos (3).

- **Tratamiento con glucocorticoides:** estos fármacos causan descenso de la densidad mineral ósea por diferentes mecanismos. Actúan en la placa de crecimiento, provocando la apoptosis de condrocitos e interfiriendo con la

hormona de crecimiento. Por otra parte, causan apoptosis prematura de osteocitos y alargan la supervivencia de los osteoclastos, aumentando RANKL y disminuyendo la OPG. Además, bloquean los factores que normalmente estimulan la formación ósea, incluida la vía WNT, las hormonas sexuales y los factores de crecimiento. Por último, disminuyen la absorción de calcio. En la siguiente figura se resumen las alteraciones causadas por estos (24).

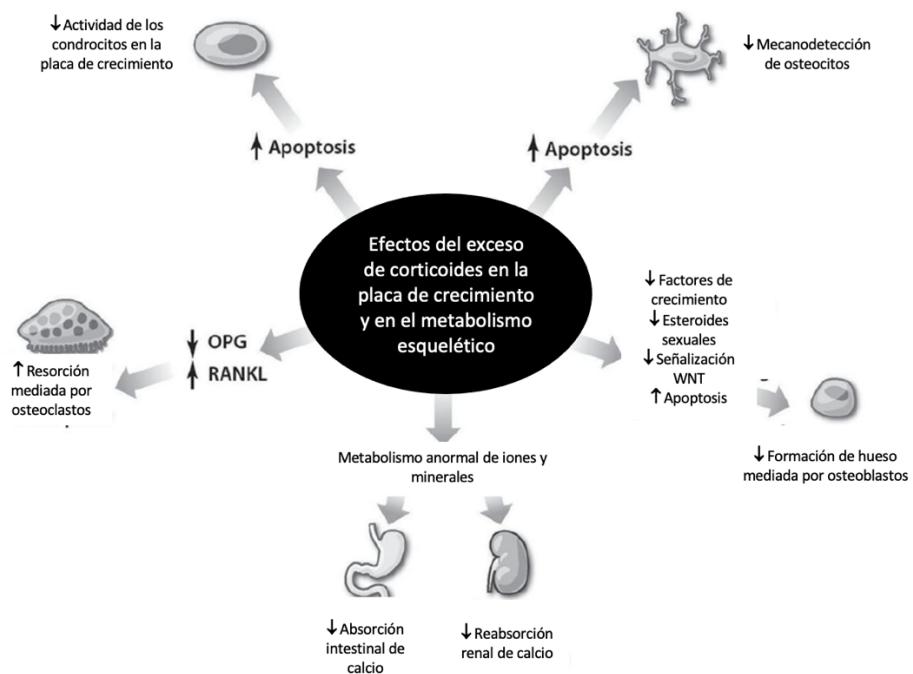


Figura 9: Efectos de los glucocorticoides relacionados con el hueso. *Modificado de: Leanne M. Ward 2020 (24).*

- **Tratamiento con antiepilepticos:** algunos de estos fármacos, como carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital y fenitoína son inductores enzimáticos del citocromo P450. Así, pueden acelerar el catabolismo de la vitamina D, lo que lleva a reducciones en 25-hidroxi vitamina D e hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, parecen existir otros mecanismos por los que los antiepilepticos causan osteoporosis, pues los no inductores como el topiramato y el valproato también se han asociado con esta. El topiramato y la zonisamida se relacionan por un mecanismo que involucra un inhibidor de la anhidrasa carbónica II y el levetiracetam por un efecto de agotamiento de estrógenos (28).

Enfermedades endocrinológicas

La mayor parte de las enfermedades endocrinológicas pueden ir acompañadas de manifestaciones osteoarticulares como osteoporosis, ya que las hormonas secretadas por las glándulas endocrinas pueden influir en el equilibrio entre la formación y la resorción ósea. Algunas de estas hormonas, como la hormona de crecimiento (GH), la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1), los andrógenos suprarrenales y gonadales y los estrógenos, favorecen la formación ósea, promoviendo la actividad de los osteoblastos o inhibiendo la de los osteoclastos. Por el contrario, las hormonas tiroideas, los glucocorticoides y la paratohormona (PTH) estimulan la resorción (15).

- **Hipercortisolismo:** el hipercortisolismo crónico genera una activación de los osteoclastos, inhibición de la actividad osteoblástica y de la absorción intestinal de calcio (15).
- **Hipogonadismo:** la deficiencia de estrógenos conduce a un aumento de la remodelación ósea, relacionada con un incremento de la actividad de los osteoclastos. El exceso de FSH, originado en el hipogonadismo hipergonadotropo estimula también la actividad osteoclástica, contribuyendo a la pérdida de masa ósea. Existen numerosas enfermedades que cursan con hipogonadismo, como la pubertad retrasada y los síndromes de Turner y Klinefelter (15).
- **Diabetes tipo 1:** se debe más a la disminución de la formación ósea que al aumento de la resorción (14).
- **Hiperparatiroidismo:** la paratohormona (PTH) estimula la liberación de calcio y fosfato del hueso al plasma. Es responsable de osteoporosis por aumentar la resorción ósea (15).

Enfermedades renales

Varios estudios han demostrado que la disfunción renal podría aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas, siendo el exceso de hormona paratiroides, en respuesta a la hipocalcemia e hiperfosfatemia producidas por la enfermedad, el factor más relevante de los que contribuyen a la pérdida ósea (29).

Por otra parte, en el síndrome nefrótico el tratamiento con glucocorticoides es responsable de esta patología (1).

Enfermedades cutáneas

Epidermolisis bullosa: los factores que se han relacionado con el desarrollo de osteoporosis son la inmovilidad, las complicaciones del tracto gastrointestinal (que dificultan una ingesta adecuada), el déficit de vitamina D (debido a vendajes de la piel por las ampollas) y el aumento de las citoquinas proinflamatorias por la inflamación crónica (18).

Errores congénitos del metabolismo

Los errores congénitos del metabolismo se deben a defectos enzimáticos o en sus cofactores, involucrados en vías por las que se metabolizan los aminoácidos, carbohidratos y ácidos grasos. El tratamiento dietético de estas enfermedades consiste en la restricción de los alimentos con componentes que los pacientes no pueden metabolizar de manera correcta, lo que puede hacer que haya más riesgo de déficit nutricional y, con ello, déficit del remodelado óseo (17).

En un estudio de 2017 de De castro et al. se evidenció que la densidad mineral ósea (DMO) global era significativamente más baja en los pacientes con las patologías, con respecto a controles sanos. Los datos de los factores que influyen en ello son limitados (17).

Tabla 7: Resumen etiopatogenia osteoporosis secundaria.

GRUPO DE ALTERACIONES	MECANISMO PATOGENICO	MECANISMO AÑADIDO SEGUN ENFERMEDAD
Neuromusculares	Inmovilidad	Enfermedad de Duchenne: glucocorticoides
Reumatólogicas	Inflamación sistémica Actividad física reducida Glucocorticoides Malabsorción y malnutrición Retraso puberal	
Gastrointestinales	Malabsorción y malnutrición	Enfermedad celiaca: anticuerpos anti-OPG Enfermedad inflamatoria intestinal: inflamación, glucocorticoides
Psiquiátricas		Anorexia nerviosa: desnutrición, endocrinopatías (hipogonadismo), alteración adipóquinas
Hematológicas		Leucemia: citoquinas
Infecciosas		VIH: antirretrovirales
Pulmonares		Fibrosis quística: malnutrición, inflamación crónica, pubertad retrasada, efecto activador de osteoclastos de CFTR, fármacos
Yatrogénicas		Glucocorticoides: apoptosis de condrocitos y osteocitos, aumento de RANKL y disminución de OPG, bloqueo de vía WNT, hormonas sexuales y factores de crecimiento, disminución absorción de calcio Antiepilépticos: inducción citocromo P450: disminución vitamina D y otros
Endocrinológicas	Desequilibrios entre formación y resorción óseas	Hipercortisolismo: activación osteoclastos, inhibición de osteoblastos y absorción intestinal de Ca Hipogonadismo: incremento actividad osteoclastos Hiperparatiroidismo: aumento de la resorción Diabetes mellitus 1: disminución formación ósea
Renales	Exceso de hormona paratiroides	Síndrome nefrótico: glucocorticoides
Cutáneas		Epidermolisis bullosa: inmovilidad, complicaciones del tracto gastrointestinal, inflamación crónica, déficit de vitamina D por baja exposición solar
Errores congénitos del metabolismo	Déficit nutricional	

OPG: osteoprotegerina, **CFTR:** "Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator", **RANKL** "Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand", **WNT:** "Wingless integration site family".

DIAGNÓSTICO

El reconocimiento temprano de la osteoporosis es importante para establecer el diagnóstico de enfermedades subyacentes e iniciar tratamiento si es necesario, con el fin de evitar complicaciones como son las fracturas o el no alcanzar un pico de masa ósea adecuado. El diagnóstico de esta enfermedad no está basado únicamente en la utilización de ninguna prueba diagnóstica, no solo puede sostenerse en el criterio de la densitometría. La “*Internacional Society For Clinical Densitometry*” (ISCD) establece en el año 2019 las siguientes condiciones para realizar el diagnóstico de osteoporosis infantil (30):

- Hallazgo de una o más fracturas vertebrales, en ausencia de enfermedad local o traumatismo de alta energía.
- Presencia un Z-score ≤ -2 en la densitometría ósea, asociado a una historia de fracturas clínicamente significativa, entendiendo como tal:
 - o **En menores de 10 años:** dos o más fracturas de huesos largos.
 - o **En menores de 19 años:** tres o más fracturas de huesos largos.

Se incide en que un Z-score >-2 no descarta la posibilidad de que exista fragilidad ósea y un riesgo elevado de fracturas (30).

La evaluación de un niño con sospecha o confirmación de osteoporosis debe incluir una anamnesis y una exploración física exhaustivas, a parte de determinadas pruebas complementarias, con el fin de descartar las enfermedades que pueden ser causa de esta afección y comenzar, si procede, su tratamiento. En el siguiente esquema se detalla el algoritmo a seguir ante la sospecha de esta enfermedad (2).

SOSPECHA DE OSTEOPOROSIS

(Descartar traumatismo de alta energía, fracturas no accidentales o enfermedad local)

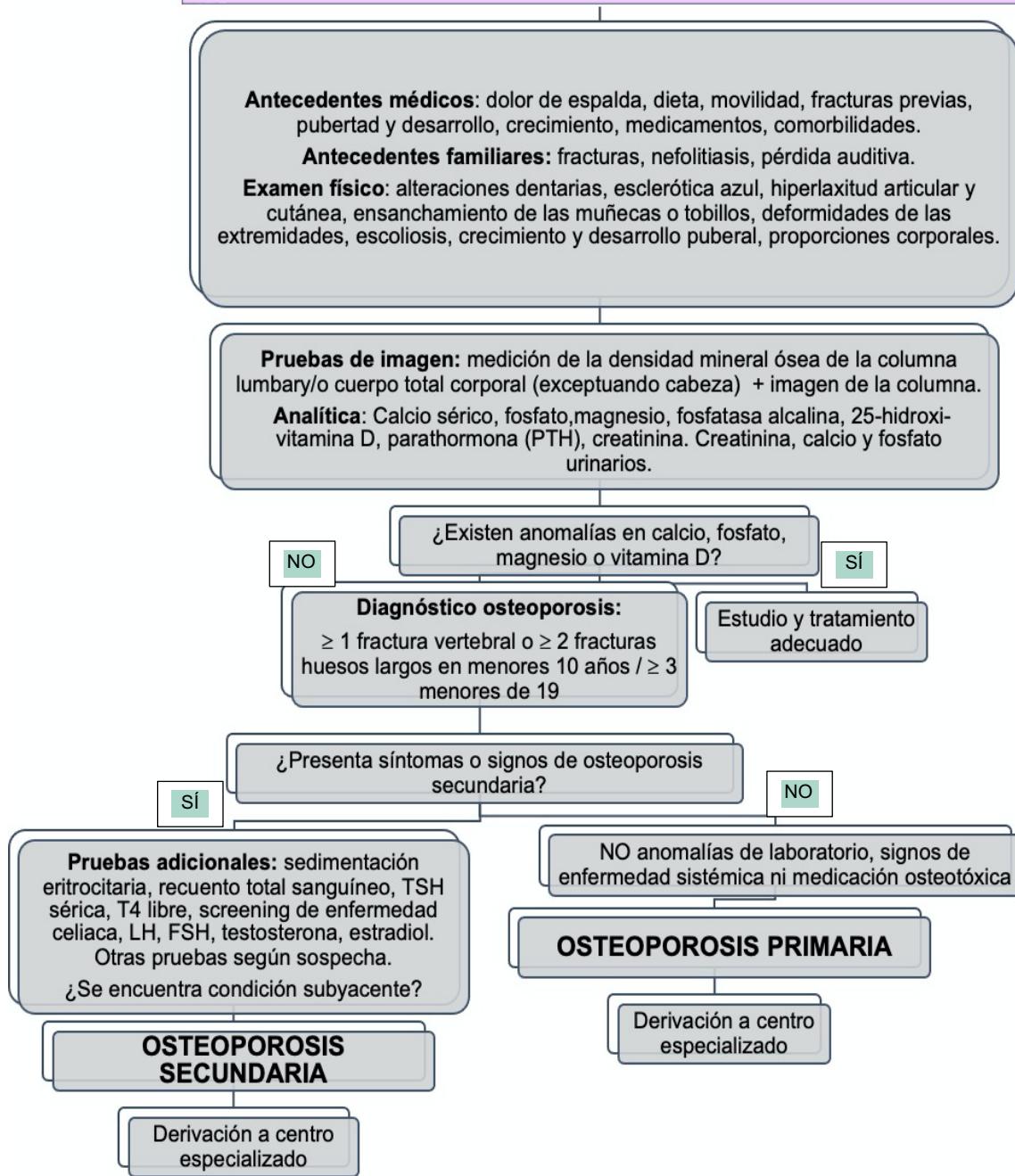


Figura 70: Algoritmo diagnóstico. Modificado de: Ciancia et al. 2022 (2).

Anamnesis

Como puntos de especial importancia a investigar se encuentran los siguientes (2, 11, 31):

- Historia de fracturas: localización, mecanismo, número y características radiográficas, edad de aparición. Las fracturas en la infancia son frecuentes, más del 20% de los niños han sufrido alguna antes de la edad adulta, por eso, se debe prestar especial a sus características y contexto clínico.
- Comorbilidades.
- Actividad física.
- Dieta.
- Medicamentos.
- Crecimiento y pubertad.
- Dolor de espalda: puede indicar fracturas vertebrales.
- Antecedentes familiares.

Exploración física

Se recomienda incluir la antropometría, la evaluación de la escoliosis, de las proporciones del cuerpo, de la circunferenciacefálica, posibles deformidades de las extremidades y ensanchamiento de muñecas y tobillos, la laxitud de la piel y de las articulaciones, la esclerótica, la sensibilidad de la columna, la evaluación de los dientes y el estado puberal (2, 11).

Análisis de laboratorio

Las determinaciones de laboratorio deben estar adaptadas a los síntomas y signos de presentación, orientadas según la anamnesis y la exploración. Existen unas determinaciones analíticas consideradas básicas, en las que difieren entre unas fuentes y otras, incluyéndose de primeras en la mayoría de ellos las que se pueden encontrar en la siguiente tabla (2, 3, 11, 31, 32).

Tabla 8: Determinaciones básicas de laboratorio ante sospecha de osteoporosis.

Estudio de laboratorio	Variables a analizar
Hemograma	Series hemáticas, hemoglobina, hematocrito
Bioquímica de sangre	Calcio, calcio ionizado, magnesio, creatinina, urea, paratohormona, 25-hidroxi-vitamina D
Bioquímica de orina de 24 horas	Calcio, fósforo, creatinina Ca/creatinina
Marcadores de remodelado óseo	Fosfatasa alcalina total

Modificado de: Galindo Zavala et al. 2020 (3).

La Asociación Española de Pediatría recomienda incluir también en un primer momento T4 libre, TSH (hormona estimulante del tiroides), antitransglutaminasa IgA+ (inmunoglobulina A), IgA total y proteínas totales, pues algunos trastornos causantes de osteoporosis secundaria pueden no ser muy expresivos clínicamente, como la celiaquía o la leucemia (3).

En contraposición, otros autores recomiendan realizar estas determinaciones una vez realizado el diagnóstico por los criterios antes mencionados y basándose en posibles síntomas o signos se añaden estudios realizados en función de la sospecha la determinación de inmunoglobulinas, cortisol, prolactina, FSH (hormona foliculoestimulante), LH (hormona luteinizante), testosterona, homocisteína (2, 11).

Diagnóstico genético

La obtención de un diagnóstico genético definitivo puede ayudar a confirmar la sospecha clínica y orientar el manejo de la enfermedad. Además, permitiría la detección de otros miembros de la familia afectados o la detección precoz de esta condición (19).

Como la osteogénesis imperfecta es la causa más frecuente de osteoporosis primaria y los genes implicados en aproximadamente el 90% de los casos son *COL1A1* o *COL2A2* se recomienda realizar primero la detección de estos dos genes en niños con sospecha de osteoporosis de origen genético (11, 19).

Como siguiente paso, actualmente está disponible la secuenciación de nueva generación, que incluye paneles de genes específicos, secuenciación del exoma y del genoma completos. Se utiliza para detectar mutaciones en genes más raros, siendo útil en niños con fracturas frecuentes, pero sin características extraesqueléticas características de osteogénesis imperfecta u otros síndromes causantes de osteoporosis primaria (11, 19).

Existe controversia respecto a si la detección en cascada en familiares sin antecedentes clínicos es apropiada, pues actualmente no se recomienda su tratamiento (11).

Densitometría ósea

Esta prueba diagnóstica mide BMC (“*bone mineral mass*”), expresado en gramos, y el área proyectada de hueso, expresada en cm^2 . Usando estos valores, calcula densidad mineral ósea del área. Estas mediciones se comparan con el valor medio en la población de la misma edad y sexo, obteniendo así el Z-Score (11).

A pesar de que una densidad mineral ósea disminuida aumenta la posibilidad de osteoporosis, no siempre es diagnóstica, pues puede ser anormal por motivos artificiales, de realización o no osteoporóticos, e incluso normal en pacientes con osteoporosis. Un Z-Score >-2 no excluye osteoporosis. En general, se debe considerar una de las diferentes observaciones que orientan al diagnóstico de la enfermedad, considerándose una herramienta de apoyo más que lo respalda (11, 31).

Es considerada la técnica de referencia para medir la calidad ósea en el niño y para el análisis de fracturas vertebrales, debido a su baja exposición a radiación ionizante, su reproductibilidad y su disponibilidad. Según la ISCD debe realizarse en los pacientes con enfermedad ósea o sospecha de ella cuando el paciente pueda beneficiarse de intervenciones que disminuyan su riesgo incrementado de fractura y los resultados de esta prueba influyan en el manejo (3, 30).

Se puede realizar en diferentes zonas corporales, pero se consideran las más exactas la de columna lumbar y la de cuerpo entero, excluyendo cabeza. Las mediciones de cuerpo entero son factibles en niños mayores de 3 años, pues no hay disponibles datos pediátricos normativos por debajo de esta edad, pero las de columna lumbar sí pueden realizarse. Como sitios alternativos encontramos el antebrazo distal, la cadera proximal o el fémur distal lateral (2, 3, 31).

Algunos de los inconvenientes que presenta son (3, 11):

- Incierta la relación entre DMO infantil y fracturas en enfermedades crónicas infantiles.
- Se trata de una medida bidimensional que subestima la DMO en niños con baja estatura y una sobreestimación en niños con alta estatura, aunque ahora hay algunos modelos que ajustan el tamaño, debiéndose ajustar en niños con talla por debajo del percentil 3.
- El movimiento durante la medición, la escoliosis o el trabajo con metales pueden alterar los resultados.

Seguimiento con Densitometría ósea

El intervalo mínimo entre exploraciones es discutido. Las ISCD aboga por esperar un mínimo de 6 a 12 meses entre exploraciones, mientras que otros autores recomiendan individualizar los intervalos en función de la enfermedad de base, la calidad del hueso inicial, el estilo de vida, el tratamiento, el estado nutrición y la aparición de fracturas. Este seguimiento permite valorar si debe iniciarse o no tratamiento, distinguiendo a los pacientes que se deteriorarían si no iniciaran tratamiento de manera precoz (3, 30).

Radiografías laterales de columna

Se consideran un método de detección de fracturas vertebrales y escoliosis, en el que se observan las vértebras torácicas y lumbares. Están indicadas en el dolor de espalda en niños y en la investigación de niños con fragilidad ósea confirmada o sospechada, debido a que este tipo de fracturas pueden ser silentes y son frecuentes en niños con osteoporosis (2, 3).

Las fracturas vertebrales se evalúan a través del sistema de clasificación de Genant, basado en la pérdida de altura vertebral, que indica la existencia de fractura cuando esta pérdida es $> 20\%$. Además, define la gravedad de estas en función del porcentaje de pérdida (2):

- Leve: pérdida de 20-25%.
- Moderada: 26-40 %.
- Grave: $>40\%$.

Esta modalidad de imagen conlleva una alta exposición a radiación, la calidad de imagen puede verse alterada por la respiración o la posición del niño y hay zonas de difícil visualización por la gran cantidad de estructuras subyacentes, especialmente de T1 a T3 (11).

A causa de las desventajas, en los últimos años se ha propuesto la utilización de DXA para la detección de las fracturas vertebrales, en lugar de las radiografías.

Actualmente, DXA se puede utilizar como sustituto de la radiografía tanto para fracturas sintomáticas como asintomáticas, ahorrando al niño una gran cantidad de radiación. Se deberán considerar pruebas de imagen adicionales cuando con DXA las vértebras no sean técnicamente evaluables, no visibles suficientemente, o cuando los hallazgos no sean típicos de una fractura osteoporótica, por ejemplo, sospecha de procesos malignos (30).



Figura 11: a) Radiografía lateral de columna b) Vista DXA de evaluación de fracturas vertebrales. **Fuente:** Sakka et al. 2020 (19)

Tomografía computarizada (TC)

La tomografía computarizada cuantitativa (QCT), la QCT periférica (pQCT) y la QCT vertebral (vQCT) son fundamentalmente técnicas de investigación. Pueden ser usadas clínicamente cuando se disponga de datos de referencia apropiados y de experiencia (30).

Con estas técnicas, se puede evaluar el hueso trabecular y cortical por separado y proporcionan medidas óseas volumétricas e información sobre geometría ósea, imposibles de obtener con DXA (2).

Es necesario un posicionamiento adecuado del paciente para lograr la reproductibilidad. Los movimientos durante la exploración pueden dar lugar a artefactos. Además, es discutido si las mediciones de pQCT reflejan adecuadamente todo el esqueleto (2).

Biopsia de hueso

La biopsia ósea transiliáca permite conocer la microarquitectura ósea y la mineralización. Se pueden medir parámetros dinámicos como la formación y la resorción mediante previo marcaje con tetraciclina. Solo se utilizan en centros de alta especialización, ante dudas diagnósticas o para diferenciar entre tipos de osteoporosis, y en investigación, pues se trata de un procedimiento invasivo y que requiere anestesia general (11).

Otras técnicas:

- Resonancia magnética: al igual que el TC proporciona medidas óseas volumétricas y evalúa por separado hueso trabecular y cortical. El tiempo de adquisición de imágenes es largo, se requiere inmovilidad o sedación en niños pequeños y el espacio cerrado puede causar estrés (2).
- Ultrasonografía cuantitativa: propuesta como herramienta para evaluar el estado mineral óseo desde la infancia, pero solo se usa en investigación (2).
- Radiografía panorámica mandibular: se está investigando en una posible relación entre la osteoporosis y la periodontitis, relacionándose la enfermedad con el ancho de la cortical mandibular (19).

Tabla 9: Ventajas e inconvenientes de las principales pruebas diagnósticas.

Prueba diagnóstica	VENTAJAS	INCONVENIENTES
DXA	<ul style="list-style-type: none"> ○ Baja exposición a radiación. ○ Reproductibilidad. ○ Amplia disponibilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Incierta relación entre DMO y fracturas en enfermedad crónica. ○ Alteraciones por movimiento, escoliosis, metales. ○ Bidimensional: desviaciones por estatura.
Radiografía lateral de columna	<ul style="list-style-type: none"> ○ Buena detección de fracturas vertebrales. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Alta exposición a radiación. ○ Zonas de difícil visualización por estructuras subyacentes. ○ Alterada por la respiración o posición.
TC	<ul style="list-style-type: none"> ○ Volumétrica. ○ Evalúa hueso cortical y trabecular por separado. ○ Información sobre geometría ósea. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Posicionamiento adecuado. ○ Artefactos por movimiento.
RM	<ul style="list-style-type: none"> ○ Volumétrica. ○ Evalúa hueso cortical y trabecular por separado. ○ Información sobre geometría ósea. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Largo tiempo de adquisición de imágenes. ○ Inmovilidad o sedación en niños pequeños. ○ Espacio cerrado.
Biopsia ósea	<ul style="list-style-type: none"> ○ Permite conocer microarquitectura ósea y estado de mineralización. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Invasiva. ○ Necesidad de anestesia general. ○ Solo en centros especializados.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La tasa de fracturas durante la niñez es más alta que durante la vida adulta, pero no se debe subestimar la importancia de estas. Especialmente si estas son vertebrales, debidas a traumatismos de baja energía o de repetición, se deberá valorar la existencia de patología que provoque una fragilidad ósea anormal (31).

En primer lugar, se deberá incidir en el despistaje de patologías que puedan ser las responsables de la osteoporosis de causa secundaria, subtipo más frecuente de la enfermedad. Para ello, es fundamental una anamnesis detallada, en la que se recojan los medicamentos que toma el paciente y una historia dietética detallada, y una exploración física meticulosa. La realización de pruebas complementarias deberá ir orientada en función de la sospecha clínica en base a lo anterior, existiendo eso sí, recomendaciones sobre pruebas básicas, como los valores analíticos antes comentados (3).

Así, la osteoporosis de etiología primaria, se sospecharía fundamentalmente cuando las causas secundarias se han excluido. Si bien, algunas características pueden orientar a ella en un primer momento, como las escleras azules en la osteogénesis imperfecta (3).

Por último, se debe recalcar que cuando un niño con fracturas de repetición se presenta en la consulta es importante realizar el diagnóstico diferencial con situaciones como el maltrato infantil, debido a que una forma de presentación frecuente de este son las fracturas. Particularmente se sospecharía en niños menores de 2 años, si existen demoras en buscar atención médica, si la exploración revela hematomas u otros signos de lesión, si hay múltiples fracturas en varias etapas de curación o si el mecanismo lesional referido no corresponde con el tipo de fractura (3, 31).

TRATAMIENTO

El abordaje de la osteoporosis infantil debe ser multidisciplinario en un centro especializado, realizado por un equipo compuesto tanto por médicos como por otros profesionales de la salud, como fisioterapeutas u odontólogos (11).

MEDIDAS GENERALES

Ejercicio físico

Se debe promover el ejercicio adaptado a la capacidad del niño, ya que promueve el anabolismo óseo, favoreciendo la formación ósea. El efecto es mayor si se realizan ejercicios con carga estructurados y es más destacable en estadios prepuberales. Se aconseja evitar deportes de contacto y deportes con alto riesgo de caídas (11, 33).

Por otro lado, hay otros factores que influyen sobre los efectos de los ejercicios de carga estructurados en el hueso, entre los que están la intensidad con la que se lleve a cabo la tarea, el aporte de vitamina D y calcio y el estadio puberal. En un metaanálisis de 2014 se recomendaba un aporte diario mínimo de 850 mg de calcio, pues se reconoce este como el mejor predictor de aumento de masa ósea con el ejercicio (33).

Nutrición

Varios nutrientes pueden estar implicados en el desarrollo o agravamiento de la enfermedad, como la vitamina D, calcio, magnesio, zinc, hierro, otras vitaminas y proteínas (11).

De entre ellos, destacan la vitamina D y el calcio, siendo los más estudiados. Se recomienda asegurar la adecuada ingesta de vitamina D y calcio. Los ensayos clínicos han demostrado que la insuficiencia leve de vitamina D puede tener un efecto negativo sobre la masa ósea en la infancia y adolescencia. Se evidencia un aumento de la densidad mineral ósea en adolescentes que recibían suplementos de vitamina D y calcio, con respecto a aquellos que recibieron placebo. Además, la suplementación con vitamina D redujo de manera significativa la resorción ósea (34).

La ingesta adecuada de calcio y vitamina D en niños sanos se puede ver en las siguientes tablas, según la edad. Sin embargo, no existe en la actualidad una dosis recomendada para aquellos pacientes con patología crónica, por lo que se recomienda individualizar y modificar la dosis de los suplementos de vitamina D y calcio en función de la calciuria, los niveles de vitamina D y la PTH. En pacientes con osteoporosis se recomienda la suplementación con calcio, especialmente en aquellos con dieta baja en calcio, y que los niveles de vitamina D3 estén por encima de 30 ng/dl (3, 32).

Tabla 10: Ingesta diaria recomendada de calcio según edad.

Edad	Calcio
0-5 meses	200 mg/día
6-12 meses	260 mg/día
1-3 años	700 mg/día
4-8 años	1.000 mg/día
9-18 años	1.300 mg/día

Fuente: Galindo Zavala et al. 2020 (3)

Tabla 11: Ingesta diaria recomendada de vitamina D.

Edad	Dosis recomendada vitamina D
< 1 año	400 UI
> 1 año	600 UI

Fuente: Galindo Zavala et al. 2020 (3). **Mg:** miligramos.

INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA

Un diagnóstico de osteoporosis en niños no siempre determina la necesidad de una farmacoterapia inmediata. El esqueleto de un niño está programado de manera única para permitir la restauración espontánea de la masa ósea, especialmente si las agresiones a la salud ósea son solo temporales y existe un potencial crecimiento adecuado. Esto, hace evidente la necesidad de considerar la reversibilidad de los factores de riesgo de osteoporosis y el potencial de crecimiento restante al decidir si iniciar una intervención farmacológica. Se puede considerar un tratamiento más temprano en (11):

- Adolescentes en comparación con niños pequeños: tienen un potencial más limitado para la remodelación natural del hueso.
- Los niños con osteoporosis primaria: debido a la persistencia a largo plazo del defecto óseo subyacente.

En la siguiente tabla se exponen datos de algunos ensayos clínicos realizados en pacientes infantiles con osteoporosis y tratados con diferentes fármacos. Se definen tanto los datos de mejoría en algunos como efectos secundarios.

Tabla 12: Resultados de estudios de pacientes con diferentes tratamientos.

Estudio	Indicación	Fármaco	Pacientes	Conclusiones principales	Limitaciones
Galindo Zavala et al. 2022 (37)	Osteoporosis secundaria de causa hematológica, neurológica u otra	Pamidronato: 25 pacientes Zoledronato: 17 pacientes Aledronato: 5 pacientes Risedronato: 2 pacientes	32	La puntuación Z se incrementó al año de inicio del tratamiento y el número de fracturas disminuyó. La respuesta parece mejor en pacientes con mejor estilo de vida y en estados precoces de enfermedad.	Diseño retrospectivo que impidió recopilar algunos datos importantes, la mediana de duración del seguimiento fue insuficiente para evaluar la eficacia de la seguridad a largo plazo y no se analizaron los resultados tras la interrupción del tratamiento.
Sobenna George et al. 2015 (46)	Parálisis cerebral, enfermedad inflamatoria crónica, enfermedad neuromuscular, fibrosis quística, leucemia, resección intestinal delgado, anomalías genéticas y congénitas	Zoledronato	27	Los efectos secundarios son comunes y se dan sobre todo tras la primera administración suelen ser leves y bien manejados. El efecto adverso que más común resultó fue la hipofosfatemia.	Diseño retrospectivo que limitó la adquisición de todos los datos de todos los sujetos. No hubo unas pautas comunes de referencia sobre cuándo recibir el fármaco.
Abdulmoedin E. et al. 2015 (45)	Osteoporosis primaria y secundaria	Zoledronato	131	Diminución de tasa de fracturas, de dolor óseo, aumento de la movilidad e independencia. Síndrome pseudogripeal con fiebre.	Densitometría realizada en diferentes lugares, solo 57 en el centro de referencia, que son los que se incluyen.
Saraf et al. 2017 (43)	Osteogénesis imperfecta de leve a moderada	Zoledronato	20	Aumento de las puntuaciones Z de columna lumbar, mejoría de la densidad mineral ósea en 1 año. Menor coste de administración que pamidronato, por menor cantidad de ciclos por tratamiento.	Se excluyeron formas graves de la enfermedad por falta de datos.
Saraf et al. 2017 (43)	Osteogénesis imperfecta de leve a moderada	Pamidronato	20	Aumento de las puntuaciones Z de columna lumbar, mejoría de la densidad mineral ósea en 1 año. Mayor coste que zoledronato.	Se excluyeron formas graves de la enfermedad por falta de datos.
Yuzaburo Inoue et al. 2018 (41)	Osteoporosis inducida por glucocorticoides	Aledronato oral	39	El uso temprano de aledronato, en los primeros 3 meses de tratamiento con glucocorticoides, tuvo un efecto estadísticamente significativo en la reducción de la pérdida ósea.	No se evaluó la actividad de la enfermedad primaria. No se evaluaron los estilos de vida que podrían tener impacto en la osteoporosis.
Caggiano et al. 2022 (47)	Osteoporosis transitoria de cadera	Neridronato	1	Recuperación completa 2 meses del inicio del tratamiento. Síntomas pseudogripeales tras la primera dosis.	
Leanne Ward et al. 2016 (44)	Osteogénesis imperfecta	Denosumab	1	Descenso del número de osteoclastos en el hueso.	Un único individuo tratado con denosumab.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son en la actualidad el único tratamiento farmacológico aprobado en la osteoporosis de la infancia. Actúan inactivando los osteoclastos, gracias a la inhibición de la enzima farnesil pirofosfato sintasa, la cual genera lípidos utilizados en la síntesis de esteroles y en la modificación de pequeñas proteínas de unión a GTP, esenciales para la función de los osteoclastos. Como consecuencia de la inhibición de la actividad, el reclutamiento y la apoptosis de los osteoclastos, se produce la supresión de la resorción ósea. Por otra parte, en los últimos años se han observado efectos de inhibición de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, efecto que depende de la expresión de conexina 43. Así, mejoran la adquisición de masa ósea y disminuyen la incidencia de fracturas (11, 35).

Son fármacos hidrofílicos con mala absorción por el tracto gastrointestinal (<1%) y alto volumen de distribución, y se excretan por la orina, por lo que es necesario ajustar su dosis en función de la tasa de filtración glomerular. Su eliminación del tejido óseo es muy lenta y permanecen en el cuerpo durante años después de su administración (36).

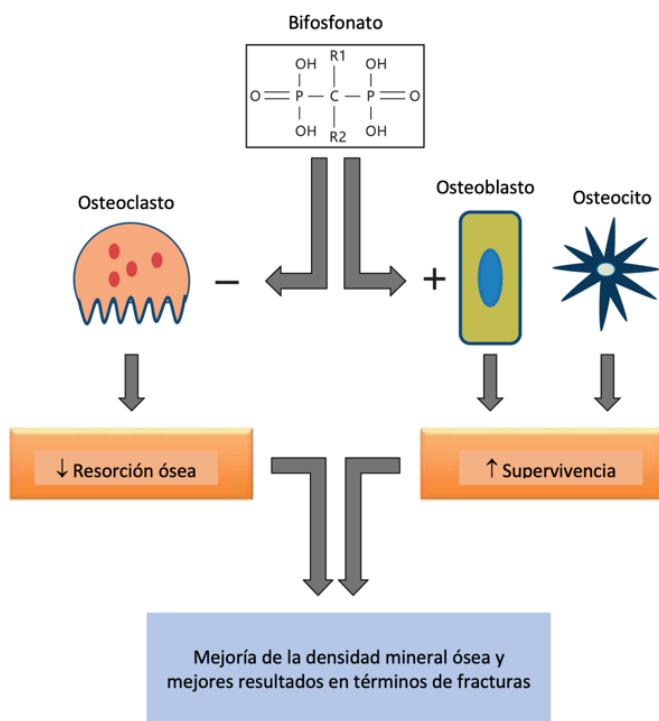


Figura 82: Mecanismo de acción de los bifosfonatos. *Modificado de: Baroncelli et al. 2014 (35)*

Existen tres generaciones de bifosfonatos, que aumentan progresivamente la potencia antirresortiva. Las formas de administración se pueden ser intravenosa u oral. Los intravenosos principalmente usados en pediatría son pamidronato y zoledronato (3).

En cuanto a la forma oral, a pesar de que existen estudios al respecto, como el de Yozaburo Inoue et al. que concluyen que el uso de alendronato oral podría tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo de osteoporosis inducida por glucocorticoides, según la AEPED los resultados de los estudios son insuficientes y su uso no se recomienda, y según el Grupo de Trabajo de Osteogénesis Imperfecta y Osteoporosis

Infantil de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, podrían ser usados si los intravenosos estuvieran contraindicados, en pacientes con formas leves y sin fracturas vertebrales, pero se prefieren los intravenosos, ya que se necesita más evidencia de su eficacia (3, 32, 37, 38).

En la siguiente tabla se detallan las dosis recomendadas por la Asociación Española de Pediatría, así como la forma de administración de cada uno (3).

Tabla 13: Posología bifosfonatos.

Fármaco	Administración	Dosis
Pamidronato (2 ^a generación)	Intravenosa (diluir en 100-250 ml de SSF; en 3-4 horas)	<1 año: 0,5 mg/kg cada 2 meses 1-2 años: 0,25-0,5 mg/kg/día 3 días cada 3 meses 2-3 años: 0,375-0,75 mg/kg/día 3 días cada 3 meses. >3 años: 0,5-1 mg/kg/día 3 días cada 4 meses Dosis máxima: 60 mg/dosis; 11,5 mg/kg/año
Neridronato (3 ^a generación)	Intravenoso (diluir en 200-250 ml de SSF; en 3 horas)	1-2 mg/kg/día, cada 3-4 meses
Zoledronato (3 ^a generación)	Intravenoso (diluir en 50 ml de SSF; en 30-45 minutos)	0,0125-0,05 mg/kg, cada 6-12 meses (dosis máxima 4 mg)
Alendronato (2 ^a generación)	Oral	35 mg/semana (<40 kg); 70 mg/semana (>40 kg) 5 mg/día (<40 kg); 10 mg/día (>40 kg)
Risendronato (3 ^a generación)	Oral	15 mg/semana (<40 kg); 30 mg/semana (>40 kg)

Fuente: Galindo Zavala et al. 2020 (3). **SSF:** suero salino fisiológico, **mg:** miligramos, **kg:** kilogramos, **ml:** mililitros.

Indicación

Algunos autores recomiendan su uso siempre que se cumplan criterios osteoporóticos, especialmente en aquellos pacientes con huesos largos y fracturas vertebrales y que presentan poco potencial de recuperación espontánea (edad de la pubertad, persistencia de factores de riesgo...). Otros recomiendan considerar su uso también como medida preventiva, para aquellos pacientes sin osteoporosis, pero con DMO baja en la pubertad temprana, con puntajes Z bajos y trayectorias decrecientes (32).

Duración

No hay una duración definida. Algunos autores proponen no alargar el tratamiento más de 2 años, mientras que otros solo considerarían suspenderlo tras la ausencia de fracturas durante un año siendo el Z-Score > -2 (3).

Efectos adversos

Los bifosfonatos suelen ser bien tolerados y seguros tanto por vía oral como intravenosa. Si bien presentan algunos posibles efectos adversos (3, 35, 36):

- **Síndrome pseudogripal:** consiste en una reacción de fase aguda 1 o 2 días después del primer y/o segundo ciclo de tratamiento. Los síntomas son autolimitados y se resuelven en horas o unos pocos días con tratamiento sintomático.
- **Hipocalcemia:** es más habitual después de la administración intravenosa y esto se debe a la falta de liberación de calcio del hueso como consecuencia de la inhibición de los osteoclastos. Puede llegar a producir arritmias o tetania. Se han observado también hipofosforemia e hipomagnesemia.
- El tratamiento con bisfosfonatos puede **retrasar la cicatrización de las osteotomías** después de los procedimientos de colocación de dispositivos intramedulares, pero no afecta a la cicatrización de fracturas.
- Puede causar **esofagitis y reflujo gastrointestinal** por sobredosis acumulativa, fundamentalmente los compuestos orales.
- Se han comunicado casos de osteopetrosis inducida, pero en relación con exposiciones a dosis mucho mayores a las recomendadas de forma continua.

Otros posibles efectos secundarios que han sido más documentados en adultos, y de los que no se conoce mucho aún en la infancia son las fracturas atípicas, la osteonecrosis mandibular, la inflamación orbitaria, uveítis y escleritis. Podría causar además un deterioro en el crecimiento y posible teratogenicidad (35).

Tabla 14: Efectos secundarios de los bifosfonatos.

Efectos agudos	Efectos a largo plazo	Posibles efectos
Síndrome pseudogripal	Retraso en la cicatrización ósea (dispositivos intramedulares)	Fracturas atípicas de fémur
Hipocalcemia	Osteopetrosis Reflujo gastrointestinal	Osteonecrosis de los maxilares Deterioro del crecimiento

Modificado de: Baroncelli et al. 2014 (35).

Seguimiento

No se han encontrado estudios que hayan determinado una frecuencia óptima de controles analíticos en la infancia. Algunos expertos recomiendan la monitorización previa a cada infusión para los pacientes que reciben bifosfonatos intravenosos y cada 6 meses para los pacientes que los toman por vía oral (32).

Denosumab

Se trata de un medicamento antirresortivo. Es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad a RANKL, imitando los efectos de la osteoprotegerina, lo que da como resultado una supresión de la resorción ósea. Su uso en el adulto está ya indicado, pero en el niño todavía no por falta de estudios. Aun así, existen casos publicados de niños con osteogénesis imperfecta, como el ensayo de Leanne Ward et al. en los que ha dado buenos resultado, por lo que se sigue investigando en esta línea (3, 39, 40).

Los efectos terapéuticos de denosumab parecen tener una rápida reversibilidad, más que con los bifosfonatos, que puede ser negativo debido a la pérdida rápida de la densidad ósea ganada, pero resulta una característica atractiva de cara al tratamiento de niños con trastornos esqueléticos adquiridos que tienen potencial para una recuperación completa (39).

La rápida reversibilidad puede ser causa de una hipercalcemia tras la suspensión del tratamiento, como efecto rebote, la cual ha requerido tratamiento con bifosfonatos en algunos estudios. En niños con osteogénesis imperfecta se vio que este efecto se daba unos dos meses tras la administración de 1 mg/kg de denosumab (39).

El ligando de RANK, RANKL, se encuentra también en células inmunitarias, si bien no se ha mostrado una mayor incidencia de infecciones en individuos tratados con este. Se expresa también en tejido mamario, por lo que debe investigarse también si su administración en niñas podría afectar al desarrollo mamario (39).

Otros posibles futuros tratamientos

Teriparatida: se trata de paratohormona sintética, que promueve la formación de hueso estimulando la osteoblastogénesis e inhibiendo la apoptosis de los osteoblastos. Usada en adultos. No se utilizaba anteriormente en niños con osteoporosis con epífisis abiertas, debido a la preocupación por el riesgo potencial de osteosarcoma según estudios en animales. A finales de 2020 se eliminó esta advertencia (11).

Hormona de crecimiento: aumenta el grosor de la cortical ósea y mejora la masa muscular. En los niños, actúa sobre el cartílago de la placa de crecimiento, lo que lleva a la formación de hueso endocondral y al crecimiento longitudinal. El tratamiento con GH en niños con deficiencia de GH aumenta el contenido mineral óseo, partiendo de lo cual se han realizado estudios para ver si su beneficio podría ir más allá, usándose en niños sin deficiencia de GH, pero de momento la evidencia general es débil (11).

Hormonas sexuales: la terapia con testosterona en niños con pubertad retrasada puede provocar un aumento de la densidad mineral ósea, complementando a los bifosfonatos. En las niñas con amenorrea de causa hipotalámica los estrógenos tienen efectos aún no bien conocido (11, 41).

Anti-TGF- β (fresolimumab, losartán): se encuentran en estudio mediante ensayos clínicos, principalmente en pacientes con osteogénesis imperfecta (11).

Inhibidores de la vía WNT (blosozumab y ronosumab): son anticuerpos frente a la esclerostina. Han mostrado efectos en adultos y para prevenir la pérdida ósea en modelos animales con osteoporosis inducida por glucocorticoides, por lo que en un futuro su uso podría extenderse. Existen en la actualidad ensayos clínicos en realización en niños con osteogénesis imperfecta (42).

SEGUIMIENTO

El seguimiento se recomienda tanto en pacientes con osteoporosis diagnosticada como en aquellos en riesgo de padecerla. Según varios autores el seguimiento debe continuar mientras persistan los factores de riesgo o mientras se mantenga el tratamiento con calcio y/o vitamina D3, bifosfonatos u otros medicamentos para la osteoporosis (32).

Se deben monitorizar los parámetros clínicos, radiológicos y analíticos. Es importante evaluar el número de fracturas por fragilidad y los episodios de dolor. No se han encontrado recomendaciones universales de los controles a realizar o de los períodos entre los diferentes controles. La recomendación del Grupo de Trabajo de Osteogénesis Imperfecta y Osteoporosis Infantil de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica son (32):

- Repetir la DXA al año, y posteriormente cada 1-2 años según la evolución del paciente, con un intervalo mínimo entre controles de 6-12 meses.
- Evaluación radiológica de fracturas vertebrales con períodos de 6 meses a 2 años.
- Determinación analítica con metabolismo fosfocalcico anual.

PREVENCIÓN

Existen numerosos factores que afectan a la salud ósea de los niños. Algunos de estos son modificables, sobre los que se podrá actuar, y otros no modificables. La prevención tendrá como finalidad optimizar estos factores de riesgo modificables, para evitar el desarrollo de la enfermedad (3, 32).

Los **factores nutricionales** que han mostrado mayor evidencia de causar un efecto positivo sobre la salud ósea son el calcio, el fósforo y la vitamina D (3, 32, 43):

- **Calcio:** existen estudios que han demostrado un efecto beneficioso de los suplementos de calcio sobre el contenido mineral óseo, pero en la actualidad, la mayoría se oponen a esto, pues sostienen que en niños sanos no reducen de manera clínicamente significativa el riesgo de fracturas. Los alimentos ricos en calcio son preferibles a los suplementos para lograr una ingesta óptima de calcio, por tener mayor biodisponibilidad, porque su consumo evita posibles efectos cardiovasculares secundarios y favorece hábitos nutricionales positivos desde la infancia.
- **Vitamina D:** para mantener los niveles adecuados es importante la ingesta de alimentos enriquecidos en vitamina D, así como la exposición diaria al sol, la cual también entraña sus riesgos. El consenso actual, según la Asociación Española de Pediatría recomienda una exposición moderada de unos 5 a 10 minutos 2 o 3 veces a la semana, mientras que otros recomiendan más. Las situaciones en las que considerar la suplementación, según la Academia Americana de Pediatría son:
 - Recién nacidos hasta el año de vida.
 - Niños de 1-2 años que tomen lácteos desnatados.

- Mayores que tomen menos de 1 litro de leche no fortificada con vitamina D.
- Adolescentes que no alcancen 400 UI/día.
- Niños con enfermedades crónicas o medicaciones que puedan disminuir la vitamina D.
- Niños con <50nmol/l de vitamina D hasta su normalización.

Además, gran cantidad de otros nutrientes juegan un papel importante en el metabolismo óseo, como las proteínas o el fósforo, por lo que se recomienda una dieta variada, con frutas y verduras, para asegurar una ingesta adecuada de nutrientes clave para mantener una buena salud ósea (32).

Ejercicio físico

Las fuerzas mecánicas aumentan la formación ósea y el ejercicio con carga mejora la acumulación de minerales óseos en niños y adolescentes. Los ejercicios de impacto y baja frecuencia (carreras, saltar...) son más adecuados que otros, como nadar o andar en bicicleta, en términos de salud ósea (3, 43).

Peso corporal

El mantenimiento de un peso corporal saludable es recomendado para optimizar la salud ósea, pues tanto el aumento de la adiposidad como la delgadez extrema se han relacionado con peor densidad mineral ósea (43).

Otros factores, como el tabaco y el alcohol se han asociado con una disminución de la densidad mineral ósea, por lo que se recomienda evitar su consumo en niños ya adolescentes. Además, el control óptimo de la enfermedad de base se ha demostrado como la medida más eficaz de prevenir y tratar la posible osteoporosis secundaria (43).

Tratamiento farmacológico preventivo

El uso principal de los bifosfonatos consiste en prevenir la aparición de nuevas fracturas por fragilidad, una vez la enfermedad se ha presentado. Los estudios a cerca del uso de bifosfonatos como prevención primaria, antes del desarrollo de osteoporosis, no son muy abundantes, aunque podría ser considerados en pacientes sin osteoporosis, pero con DMO baja en la pubertad temprana, con puntajes Z bajos y trayectorias decrecientes. Esto se debe a que actualmente se sabe que confieren un efecto positivo sobre la DMO y cada vez hay más conocimiento sobre su seguridad a largo plazo (43).

DISCUSIÓN

A lo largo de este trabajo se ha hecho una revisión de los aspectos generales de la osteoporosis infantil, así como de los avances más recientes en este campo. Se trata de un tema en el que se empezó a investigar más a fondo y a publicar más en torno al año 2000. Aun así, la osteoporosis en la infancia es un tema más bien desconocido, siendo mayormente asociada al envejecimiento.

A pesar de que la prevalencia es mayor en adultos, los pacientes en edad infantil se encuentran en un periodo fundamental para la formación de su sistema musculoesquelético, pudiendo ser causante esta enfermedad de no alcanzar un pico de masa ósea adecuado, circunstancia que repercutirá en un futuro. De ahí, subyace la importancia del correcto diagnóstico y tratamiento de las afecciones que pueden provocarla en la infancia. Además, esta condición se encuentra en aumento por el aumento de la supervivencia de los enfermos crónicos pediátricos y el incremento del uso de medicaciones como corticoides, que reducen la densidad mineral ósea (2, 5, 20).

En cuanto a las **manifestaciones clínicas** destacan las fracturas por fragilidad, entre las cuales se incide más en el diagnóstico a las vertebrales, ya que pueden ser pasadas por alto con facilidad (3).

Entre las **causas** primarias encontramos enfermedades como la osteogénesis imperfecta, la enfermedad de Paget o la Hipofosfatasia. La causa clásica de osteoporosis primaria es la osteogénesis imperfecta, siendo responsables de ella variantes patogénicas de los genes que codifican el colágeno de tipo I en la mayoría de los casos. En este campo, en los últimos años, se han identificado nuevos genes causantes, así como un posible papel de la vía WNT. Uno de los estudios más recientes es el realizado por Peter Blek. et al. en 2021, sobre el posible papel de mutaciones en el gen de la plastina 3 en una forma de la enfermedad con herencia ligada al cromosoma X, pero se realizó en una única familia por lo que queda aún mucho por indagar en este sentido (10, 21, 22).

La osteoporosis idiopática juvenil es otra causa primaria, de la que se desconoce la fisiopatología. Se espera que con el uso de técnicas de genética molecular se reconozcan más patrones o alteraciones y que disminuya su diagnóstico (2).

La enfermedad también puede ser de causa secundaria, entre las que encontramos multitud de enfermedades que afectan a la densidad mineral ósea, ya sea por la inmovilidad, la inflamación sistémica, los fármacos necesarios, la malabsorción y malnutrición, desequilibrios entre la formación y resorción... esta se ve disminuida. Es importante conocer estas causas ya que pueden servirnos para identificar a los individuos en riesgo de padecer la enfermedad (2).

En muchas de estas enfermedades coexisten más de un mecanismo y no se conocen a ciencia cierta todos los que pueden llegar a tener un papel, como es el ejemplo de la anorexia. Hasta hace poco se creía que los mecanismos implicados eran principalmente hormonales y la malnutrición, pero algunos autores están empezando a

destacar también el posible papel de las adiponectinas. En el estudio de 2022 de Otrowska et al. se propone que tienen un efecto adverso a través de cambios en los niveles de OPG y sRANKL, pero sin grupo control, pretendiendo que sirva de base para investigaciones futuras (12).

El **reconocimiento** temprano de la osteoporosis es importante para establecer el diagnóstico de enfermedades subyacentes e iniciar tratamiento si es necesario, con el fin de evitar complicaciones como son las fracturas o el no alcanzar un pico de masa ósea adecuado. Para ello, una buena anamnesis y una exhaustiva exploración física son de vital importancia, siendo el punto de partida para llegar a un diagnóstico correcto, preguntando siempre por posibles enfermedades intercurrentes o sus síntomas y por posibles antecedentes familiares. Despues de ello, comenzarán las pruebas de imagen y los análisis de laboratorio, en función de la sospecha (2, 30).

Entidades como la “*International Society For Clinical Densitometry*” o la Asociación Española de Pediatría, coinciden en que la enfermedad en la infancia no se define solo por los resultados de una prueba complementaria. Al contrario de lo que veíamos en adultos, en los que se definía por un T-Score en la densitometría menor de 2,5 DS. Para elaborar el diagnóstico infantil de osteoporosis se deben usar también determinados criterios clínicos. En el momento actual, el consenso es que el diagnóstico se establece ante la presencia de una o más fracturas vertebrales, en ausencia de enfermedad local o traumatismo de alta energía, o con Z-Score ≤ -2 en la densitometría ósea, asociado a una historia de fracturas clínicamente significativa. No olvidando que un Z-score >-2 no descarta la posibilidad de que exista fragilidad ósea (9, 30).

Un tema en el que existe controversia es acerca del posible diagnóstico genético. Algunos autores como Ward et al. proponen que podría ser interesante para confirmar la sospecha clínica y para la detección de otros miembros de la familia en los que aún no se ha manifestado la enfermedad (19).

Sin embargo, otros como Lim et al. abogan por reconocer que las correlaciones genotipo fenotipo pueden ser variables, incluso dentro del mismo grupo familiar. Por lo tanto, se debe considerar detenidamente si la detección en cascada es apropiada en los miembros de la familia que no tienen antecedentes clínicos de fractura y para quienes, actualmente, no se recomienda el manejo farmacológico. Si se considera la detección en cascada, es importante un asesoramiento genético detallado sobre las implicaciones de un diagnóstico genético patógeno en ausencia de síntomas clínicos. Por ello, proponen que las investigaciones genéticas probablemente no deberían realizarse en niños asintomáticos que no tienen la capacidad de comprender estas implicaciones, hasta que estén disponibles opciones de manejo o de claro beneficio a partir de su detección (11).

Con respecto a las pruebas de imagen, la técnica considerada de referencia es la absorciometría de rayos X de energía dual o densitometría ósea, debido a su baja radiación ionizante, su reproductibilidad y disponibilidad, siendo las zonas más exactas para su realización la columna lumbar y el cuerpo entero, excluyendo la cabeza (2, 3, 30, 31).

A pesar del aparente consenso en la utilización de la densitometría como prueba diagnóstica, esta tiene algunos inconvenientes y, en determinados aspectos, otras pruebas son consideradas mejores. La densitometría es bidimensional, mientras que el TC es una técnica tridimensional, volumétrica, y nos permite evaluar el hueso trabecular y cortical por separado y obtener información sobre geometría ósea, que no se ve en la densitometría. Otras, como la biopsia ósea permiten conocer el estado de mineralización y la microarquitectura ósea. El problema de las nuevas técnicas propuestas para el diagnóstico de la enfermedad es que no hay suficientes estudios en pediatría como para que pueda ser utilizadas de forma rutinaria en niños (2, 3, 11).

En lo que respecta al **tratamiento**, este debe ser multidisciplinar, implicando a múltiples profesionales. Al igual que en otras muchas enfermedades, la prevención es fundamental, basada en la detección de causas secundarias y su manejo, el ejercicio físico y la nutrición. Se debe promover el diagnóstico precoz en los enfermos crónicos pediátricos y en los que padecen enfermedades que puedan ser causa secundaria, el ejercicio físico, destacando los ejercicios de carga estructurados, y una dieta variada, en la que se deberá prestar especial atención a la vitamina D y el calcio (11, 33, 34).

El diagnóstico de osteoporosis en la infancia no siempre lleva consigo la necesidad pautar un tratamiento farmacológico, pero, en tal caso, los bifosfonatos son en la actualidad los únicos fármacos aprobados para uso en osteoporosis infantil. Hasta hace pocos años, su uso en pediatría quedaba relegado a ensayos clínicos o a casos muy graves, pues no existían muchos datos, sobre todo a cerca de su seguridad a medio o largo plazo, o estos eran muy heterogéneos. En los últimos años, la información sobre el uso de estos medicamentos en edad pediátrica está aumentando y, aunque aún siguen siendo necesarios más cantidad de ensayos controlados, cada vez hay más estudios sobre su uso beneficioso, por lo que se recomienda que sean considerados en el tratamiento (33).

Como líneas de investigación en las que se está trabajando actualmente y que podrían ser futuros tratamientos encontramos el denosumab, la terapia como hormona de crecimiento, el uso de teriparatida, las hormonas sexuales y los agentes que interaccionan con las vías moleculares implicadas en el equilibrio formación-resorción ósea.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal frente a RANKL, de uso principalmente en adultos. Su uso en la infancia todavía se encuentra limitado ensayos clínicos y uso compasivo en pacientes con una calidad de vida claramente deteriorada (39).

La teriparatida se usa en osteoporosis del adulto, no siendo utilizada en niños por un potencial riesgo de osteosarcoma. En 2020 se eliminó esta advertencia, por lo que se trata de una opción de tratamiento prometedora y es probable que los ensayos en niños con osteoporosis puedan ocurrir pronto (11).

La terapia con GH se ha evaluado en la osteoporosis infantil sin déficit de esta, resultando solo en una mejora modesta en los resultados óseos en la osteogénesis imperfecta tipo IV, no siendo así en otros tipos de la misma afección. Una revisión sistemática de niños con artritis idiopática juvenil informó efectos en gran medida

positivos sobre los músculos y los huesos de esta terapia. Aun así, la evidencia general de la GH como terapia anabólica para la osteoporosis infantil sin déficit de esta sigue siendo débil (11).

Existen ensayos clínicos aún en realización sobre los fármacos que tienen como diana las vías moleculares del remodelado óseo, como los inhibidores de la vía WNT y los anti-TGF- β (8,40).

En cuanto a la **prevención**, como se ha mencionado anteriormente se basa, en la actualidad, en la buena alimentación y el ejercicio. A pesar de los estudios existentes sobre el efecto beneficioso del calcio sobre el contenido mineral óseo, actualmente la mayoría de autores están de acuerdo en que es mejor el efecto de una alimentación rica en calcio y que los suplementos solo deben considerarse en aquellos pacientes con dietas deficitarias (5, 30, 39).

Algunos estudios proponen el uso de bifosfonatos como prevención en niños en riesgo, pero esto no está aprobado aún, ni existen muchos datos, por lo que se necesitaría antes más evidencia al respecto (30).

Finalmente, destacar que, al ser una condición que se encuentra en aumento y que puede repercutir de manera significativa en el desarrollo posterior de los pacientes, considero que se debe insistir en el conocimiento de su existencia y en el reconocimiento temprano, para poder iniciar un tratamiento adecuado lo antes posible. Por todo esto, se necesita más evidencia en este campo, que pueda aclarar tanto otras causas que puedan provocarla, pruebas de diagnóstico precoz, incluso genético, y aspectos sobre el uso de las terapias habituales y de las futuras posibles alternativas terapéuticas, así como cuestiones a cerca de la posible prevención y seguimiento.

Las principales **limitaciones** del estudio han sido el no poder acceder a determinados artículos que parecían de interés, ya que eran de instituciones en las que se requería suscripción, y que la selección de artículos una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión se realizó en función del título y el abstract, pudiendo haber dejado algunos estudios de interés fuera de la selección. El hecho de que se trate de una enfermedad infantil hace que en algunos de los estudios disponibles se siga en este periodo y no a largo la plazo, dejando de lado por tanto lo que les pueda ocurrir a los pacientes en la edad adulta. Además, algunos de los documentos más completos sobre su manejo no eran muy recientes y, ya que se ha empezado a publicar más en los últimos años, serían necesarias más guías completas y estudios sobre el tema.

Sin embargo, este trabajo **aporta** una visión general del estado de esta enfermedad en la infancia, basándose en la síntesis de diversos estudios y de las recomendaciones existentes tanto a nivel nacional como internacional, proporcionando una amplia perspectiva. Además, se exponen algunas de las líneas de investigación llevadas a cabo en la actualidad, que podrían ser el futuro en el manejo de esta enfermedad. Como **fortalezas**, destacar que se presenta información actualizada sobre el tema tratado y se describe el algoritmo diagnóstico a seguir y las ventajas e inconvenientes de las diferentes pruebas diagnósticas, así como las diferentes alternativas terapéuticas, de cara a la práctica clínica.

CONCLUSIONES

- La manifestación clínica principal son las fracturas por fragilidad. En la infancia, las fracturas son más frecuentes que en la edad adulta, por lo que se debe incidir en la distinción de cuáles entran dentro de lo habitual y cuáles podrían ser potencialmente debidas a patologías subyacentes.
- Las causas primarias son principalmente debidas a mutaciones en determinados genes. La más frecuente es la osteogénesis imperfecta, que, a parte de por mutaciones en los genes del colágeno, puede ser por alteraciones en otros genes, en lo que se sigue investigando.
- Se espera que con el avance de las técnicas diagnósticas el número de diagnósticos de osteoporosis idiopática juvenil, otra entidad dentro de las causas primarias, se reduzca.
- Dentro de las causas secundarias, podemos encontrar multitud de patologías. Es de interés conocerlas porque, ante el diagnóstico de una de ellas, sería recomendable valorar la existencia de osteoporosis o tener en cuenta que se puede producir en futuros controles.
- Los fármacos que más se han relacionado con la producción de osteoporosis en la infancia son los corticoides. Otros como los antiepilepticos también pueden ser responsables.
- El diagnóstico no está basado únicamente en la utilización de ninguna prueba complementaria, debiéndose tener en cuenta criterios clínicos. Una anamnesis detallada y una exploración física exhaustiva son consideradas fundamentales.
- La técnica de referencia para medir la calidad ósea del niño es la densitometría ósea o DXA, debido a su reproductibilidad, su disponibilidad y su baja radiación ionizante. Es preferible hacerla de columna lumbar o de cuerpo entero, excluyendo cabeza.
- Los inconvenientes de la DXA son una incierta relación entre la DMO y fracturas en determinados casos, alteraciones por el movimiento y su bidimensionalidad. Además, una DMO >-2 no permite excluir osteoporosis.
- Otras técnicas como TC o RM presentan la ventaja de ser tridimensionales. La biopsia ósea permite conocer la microarquitectura ósea. Estas técnicas actualmente se usan mayoritariamente en investigación.
- El diagnóstico de anticipación genético está en entredicho. Puede ser útil en niños en los que se sospecha osteoporosis genética, pero no se dispone evidencia de intervenciones favorables antes de que se desarrolle la enfermedad.
- El abordaje de la osteoporosis debe ser multidisciplinar. El ejercicio con carga estructurado y una dieta con cantidades adecuadas de calcio y vitamina D han demostrado ser beneficiosos.
- En cuanto a los agentes terapéuticos usados, los bifosfonatos son los únicos aprobados en la actualidad en la infancia, preferiblemente su administración intravenosa. Actúan principalmente inhibiendo la resorción ósea. Como efectos

secundarios destacan síndrome pseudogripal, hipocalcemia y posible reflujo gástrico.

- Futuros posibles tratamientos que se encuentran actualmente en estudio son el denosumab, hormonas como la PTH, la GH o las sexuales, y los inhibidores de WNT y TGF- β .
- Para la prevención, es fundamental el control del peso corporal, el mantener una dieta equilibrada que aporte los nutrientes necesarios, la realización de ejercicio físico y el abandono de hábitos como el tabaquismo o el consumo de alcohol.
- En la osteoporosis secundaria, la medida que ha demostrado ser más eficaz tanto en prevención como en tratamiento es el control de la enfermedad de base.
- Otras cuestiones consideradas perspectivas de futuro son el controvertido uso del diagnóstico genético, la utilización de nuevas técnicas como la radiografía mandibular y el posible uso de los bifosfonatos como tratamiento farmacológico preventivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mäkitie O, Zillikens MC. Early-Onset Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2022;110(5):546–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00885-6>.
2. Ciancia S, van Rijn RR, Höglér W, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, et al. Osteoporosis in children and adolescents: when to suspect and how to diagnose it. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2022;181(7):2549–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04455-2>.
3. Pascual EG. Osteoporosis infantil. Generalidades. 2020;71–4.
4. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: Concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3318–25.
5. Nagy V, Penninger JM. The RANKL-RANK Story. *Gerontology*. 2015;61(6):534–42.
6. Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, Uehara S, Okamoto M, Ishihara A, et al. The regulation of bone metabolism and disorders by wnt signaling. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22).
7. Halloran D, Durbano HW, Nohe A. Developmental review bone morphogenetic protein-2 in development and bone homeostasis. *J Dev Biol*. 2020;8(3):28–30.
8. Amjadi-Moheb F, Akhavan-Niaki H. Wnt signaling pathway in osteoporosis: Epigenetic regulation, interaction with other signaling pathways, and therapeutic promises. *J Cell Physiol*. 2019;234(9):14641–50.
9. Salari N, Ghasemi H, Mohammadi L, Behzadi M, hasan, Rabieenia E, Shohaimi S, et al. The global prevalence of osteoporosis in the world: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2021;16(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02772-0>.
10. Brlek P, Antićević D, Molnar V, Matišić V, Robinson K, Aradhya S, et al. Article x-linked osteogenesis imperfecta possibly caused by a novel variant in pls3. *Genes (Basel)*. 2021;12(12).
11. Lim DBN, Moon RJ, Davies JH. Advances in Diagnosis and Management of Childhood Osteoporosis. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2022;14(4):370–84.
12. Ostrowska Z, Morawiecka-Pietrzak M, Pluskiewicz W, Świętochowska E, Strzelczyk J, Gołabek K, et al. The relationship between chemerin, bone metabolism, the RANKL/RANK/OPG system, and bone mineral density in girls with anorexia nervosa. *Endokrynol Pol*. 2022;73(1):26–34.
13. Eckard AR, Fowler SL, Haston JC, Dixon TC. Complications of Treatment in Youth with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* [Internet]. 2016;13(4):226–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-016-0320-1>.
14. Williams KM. Update on Bone Health in Pediatric Chronic Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(2):433–41.
15. Bouznad N, Diyane K, El Mghari G, Belkhou A, El Ansari N. Endocrine osteoporosis: report of a series of cases. *Pan Afr Med J*. 2015;22:358.
16. Di Marcello F, Di Donato G, D'angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Bone Health in Children with Rheumatic Disorders: Focus on Molecular Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10).
17. Activity P. Evaluation of Body Composition , Physical Activity , and Food. 2021;
18. Chen JSC, Yang A, Murrell DF. Prevalence and pathogenesis of osteopenia and osteoporosis in epidermolysis bullosa: An evidence-based review. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1122–30.
19. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int*. 2016;27(7):2147–79.
20. Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: An estimation of peak bone mass. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1729–39.
21. Torrent RB. Osteogénesis imperfecta. 2020;349–59.
22. Laine CM, Joeng KS, Campeau PM, Kiviranta R, Tarkkonen K, Grover M, et al. WNT1 Mutations in Early-Onset Osteoporosis and Osteogenesis Imperfecta . *N Engl J Med*. 2013;368(19):1809–16.
23. Whyte MP. Hypophosphatasia-aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(4):233–46.
24. Fouda M. Celiac disease-related osteopathy among Saudi celiac patients: Are we adherent to recommendations? *Saudi J Gastroenterol*. 2017;23(5):291–5.

25. Kotze LMS, Skare T, Vinholi A, Jurkonis L, Nisihara R. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2016;108(2):84–8.
26. Gastroenterol WJ. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factor in patients with inflammatory bowel disease. 2020;9327(35).
27. Ward LM. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(December).
28. Wu FJ, Sheu SY, Lin HC. Osteoporosis is associated with antiepileptic drugs: A population-based study. *Epileptic Disord*. 2014;16(3):333–42.
29. Aghighi M, Mazdeh MM, Nafar M, Rakhshan V. Factors associated with lumbar and femoral bone mineral density in kidney transplants candidates. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(5):379–84.
30. ISCD. 2019 ISCD Official Positions: Pediatric. *J Chem Inf Model*. 2019;53(9):1689–99.
31. Ward LM, Weber DR, Munns CF, Höglér W, Zemel BS. A contemporary view of the definition and diagnosis of osteoporosis in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):2088–97.
32. Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallares-López B, Mir-Perelló C, Palmou-Fontana N, Sevilla-Pérez B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18(1):1–14.
33. Morales Piga A. Avances en el tratamiento de la osteoporosis al comienzo del nuevo milenio. *Rev Clínica Española*. 2002;202(1):23–6.
34. Polzonetti V, Pucciarelli S, Vincenzetti S, Polidori P. Dietary intake of vitamin d from dairy products reduces the risk of osteoporosis. *Nutrients*. 2020;12(6):1–15.
35. Baroncelli GI, Bertelloni S. The use of bisphosphonates in pediatrics. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(5):290–302.
36. Galindo Zavala R, Bou-Torrent R, Mir-Perelló C, Martínez Regueira S, Magallares-López B, López-Corbeto M. Effectiveness and safety of bisphosphonates therapy in secondary osteoporosis in children. *An Pediatría (English Ed.* 2022;97(3):190–8.
37. Inoue Y, Mitsunaga K, Yamamoto T, Chiba K, Yamaide F, Nakano T, et al. Early use of alendronate as a protective factor against the development of glucocorticoid-induced bone loss in childhood-onset rheumatic diseases: A cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol*. 2018;16(1):1–9.
38. Asociación Española de Pediatría. Uso clínico. (Alendronato):4–7. Available from: <https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=84052>.
39. Boyce AM. Denosumab: an Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):283–92.
40. Ward L, Bardai G, Moffatt P, Al-Jallad H, Trejo P, Glorieux FH, et al. Osteogenesis Imperfecta Type VI in Individuals from Northern Canada. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(6):566–72.
41. Lee SLK, Lim A, Munns C, Simm PJ, Zacharin M. Effect of Testosterone Treatment for Delayed Puberty in Duchenne Muscular Dystrophy. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(2):108–18.
42. Wood CL, Ahmed SF. Bone protective agents in children. *Arch Dis Child*. 2018;103(5):503–8.
43. Golden NH, Abrams SA. Optimizing Bone Health in Children and Adolescents. *2014;134(4):1229–43.*