

# Nivel de satisfacción con pamidronato disódico en el tratamiento de osteogénesis imperfecta: trabajo realizado en el Hospital Ortopédico Infantil Caracas, Venezuela

Level of satisfaction with pamidronate disodium in the treatment of osteogenesis imperfecta: work Hospital Ortopédico Infantil Caracas, Venezuela

Galban, M.\*; Farhat, A.\*\*; Santana, A.\*\*\*

## RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de tipo transversal para determinar el nivel de satisfacción en 101 pacientes con Osteogénesis Imperfecta en el tratamiento con Pamidronato. Se contactaron por encuesta vía telefónica a 52 pacientes quienes contaban con al menos dos ciclos de tratamiento. De 505 fracturas reportadas, el 71% se produjeron previas al tratamiento, evidenciándose disminución del 42% de fracturas. 69% de los pacientes no refieren dolor posterior al tratamiento en comparación con el 27% que no refieren dolor previo al tratamiento. El porcentaje de pacientes capaces de caminar de manera independiente aumentó 21%, disminuyendo 31% de paciente confinados al lecho o silla de ruedas. El porcentaje de mejoría, conformidad y recomendación del tratamiento es favorable en casi 100% de los entrevistados. El tratamiento con Pamidronato mejora la calidad de vida de los pacientes con Osteogénesis Imperfecta.

**Palabras clave:** Osteogenesis Imperfecta, Pamidronato, Ácido Etidrónico, Terapéutica, Fracturas Óseas, Resultado del Tratamiento, Calidad de Vida.

## ABSTRACT

We present a descriptive study to evaluate the level of satisfaction in 101 patients with Osteogenesis Imperfecta in treatment with Pamidronato. We contact 52 patient for an enquire by telephone, who have 2 or more ciclos of treatment. From 505 fractures report, the 71% was until treatment, we found disminution of 42% of fractures. 69% of patients don't refer pain after treatment in comparison with the 27% that do not refer pain until treatment. The percent of patients capaces of walk independent increase 21%, decrease 31% of patients that can not walk. The percent of improvement, conformity and recomendation of treatment is good in also 100% of interview. The treatment with Pamidronato improve the life quality in the patients with Osteogenesis Imperfecta.

**Key words:** Osteogenesis Imperfecta, Pamidronato, Etidronic Acid, Therapeutics, Fractures Bone, Treatment Outcome, Quality of Life.

\* Coordinador de la Clínica de Miembros Inferiores del Hospital Ortopédico Infantil. Caracas, Venezuela.

\*\* Residente de 3er año de Postgrado de Traumatología y Ortopedia. Hospital Dr. José Gregorio Hernández

\*\*\* Clínica Miembros Inferiores del Hospital Ortopédico Infantil, Caracas, Venezuela

## INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis Imperfecta (OI) es un desorden hereditario caracterizado por la extrema fragilidad de los huesos, fracturas a repetición y deformación ósea progresiva, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, pérdida auditiva y escoliosis<sup>(1)</sup>.

El trastorno del tejido conectivo es causado por la mutación del gen del colágeno tipo I, su herencia es de carácter autosómico dominante o recesivo (según el tipo de OI).

Este término fue difundido por Vrolik en 1849 para designar este síndrome congénito de naturaleza genética y de presentación variable caracterizada por fragilidad ósea, osteoporosis y fracturas.

En 1979, Silience propuso una de las clasificaciones más usadas en 4 tipos basados en criterios clínicos tales como la gravedad de las manifestaciones esqueléticas, presencia o ausencia de signos extra-esqueléticos y genéticos<sup>(2)</sup>.

- **Tipo I:** Es el tipo más frecuente, se transmite de forma autonómica dominante pero también puede ser el resultado de una mutación espontánea. Presentan una fragilidad ósea leve y una coloración azulada en las escleróticas. Las fracturas son poco comunes en el nacimiento. En general, los pacientes se fracturan huesos menos de dos veces por año. Se subdivide a su vez en IA y IB dependiendo si hay o no dentinogénesis<sup>(3)</sup>.
- **Tipo II:** Es una forma de fragilidad ósea que se hereda como rasgo autosómico dominante, siendo el tipo de OI más grave. La mayoría de los niños mueren antes de nacer.
- **Tipo III:** Abarca el 20% siendo la forma más grave compatible con la vida, de herencia autosómica dominante, caracterizado por déficit estatural grave, deformaciones progresivas de los miembros y una facies triangular debida a una macrocefalia y a la pequeñez del mentón y macizo facial.

- **Tipo IV:** Representa un grupo muy heterogéneo de pacientes con una gran variedad de formas clínicas. Los criterios de inclusión, tal como los describió Silience, son una anomalía de leve a moderada del esqueleto, escleróticas blancas y una transmisión autosómica recesiva o dominante.

Las manifestaciones del síndrome son muy variables y consisten en osteoporosis generalizada, como dato inespecífico que puede ser clínicamente silencioso, o puede manifestarse en la forma de encurvamiento y fragilidad de los huesos largos con propensión a las fracturas, en el otro extremo, dolor y limitación funcional por lo que se han ensayado distintos tratamientos en procura de disminuir la incidencia de fracturas y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>(4)</sup>.

Cabe recalcar que el tratamiento médico de la OI es sintomático y no curativo.

Desde el año 1990 el uso de los bifosfonatos ha sido aceptado en el tratamiento sintomático de la OI demostrando efectos benéficos en la disminución de la frecuencia de las fracturas, mejorando la densidad ósea y la calidad de vida.

Los Bifosfonatos son análogos al Pirofosfato, un regulador endógeno de la mineralización que inhiben la prenilación (transferencia de cadenas de ácidos grasos) de algunas proteínas intracelulares, transportadoras de GTP, alterando los procesos celulares, provocando la apoptosis de los osteoclastos y por lo tanto inhibición de la resorción ósea<sup>(19)</sup>.

El Bifosfonato más estudiado en los niños es el Pamidronato el cual presenta varios efectos secundarios, la mayoría durante el primer ciclo de administración intravenosa del medicamento presentan náuseas, vómitos, fiebre, mialgias y dolor óseo. Estos síntomas mejoran con medicamentos antipiréticos como Paracetamol o Acetaminofeno.

Desde el año 2000 se está implementando en Hospital Ortopédico Infantil de Caracas, Venezuela el tratamiento con Pamidronato Disódico.

El Pamidronato disódico es administrado vía endovenosa lenta, durante un periodo de 4 horas en cada uno de los 3

días sucesivos, esta aplicaciones se repite cada tres meses y se adiciona en la dieta diaria el uso de 630 mg de citrato de calcio + 400 Uds. de Vitamina D3 de por vida. En caso de que el paciente no ingiera comprimidos se debe moler y dárselo diluido en los alimentos.

La infusión endovenosa de Pamidronato se prepara de la siguiente forma:

- La cantidad calculada se debe diluir en 250 ml de solución salina isotónica y pasar a razón de 60 micro-gotas por minuto o 21 macro-gotas por minuto para pasar en 4 horas.
  - Dosis del primer día: 0,5 mg por Kg de peso por día.
  - Dosis del segundo día: 1 mg por Kg de peso por día.
  - Dosis del tercer día: 1 mg por Kg de peso por día.

## OBJETIVO

Determinar la incidencia y el nivel de satisfacción en los pacientes con Osteogénesis Imperfecta en el tratamiento con Pamidronato cíclico endovenoso, así como la incidencia de fracturas antes y durante el tratamiento farmacológico.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo a través de la revisión de las historias clínicas de 114 pacientes quienes cursan con osteoporosis infantil y están en tratamiento con Pamidronato Disódico según nuestro protocolo. 101 Pacientes sufren de Osteogénesis Imperfecta (OI). 52 Pacientes portadores de OI y quienes contaban con al menos dos ciclos de tratamiento (rango 2 a 30 ciclos), se contactaron por encuesta vía telefónica. Se obtuvo las características epidemiológicas de cada caso, en cuanto a sexo, edad, tipo de OI según la clasificación de Sillence, número de fracturas, escala de dolor, escala de movilidad y deambulación previo y posterior al inicio del tratamiento con Pamidronato cíclico endovenoso. Los resultados se expresaron en valores absolutos, porcentuales, promedio, moda y desviación estándar.

## RESULTADOS

Se obtuvo un total de 52 pacientes con diagnóstico de OI. 54% femeninos y 46% masculinos. La edad promedio fue 8,73 años  $\pm$  7,19 Desviación Estándar (DS) y una moda de 3, con un porcentaje de distribución de edad del 40% entre los 0 y 5 años, 27% entre los 6 y 10 años y 32% desde los 11 y más años. Del total de pacientes con OI el 50% correspondió grado III (según la clasificación de Sillence), 27% grado I B y 23% grado I A.

El porcentaje de fracturas previo al tratamiento fue de 8% en ninguna fractura, 53% de 1 a 5, 23% de 6 a 10, 8% de 11 a 15, 2% de 16 a 20 y 6% de 21 y más fracturas.

El porcentaje de fracturas posterior al tratamiento fue de 35% ninguna fractura, 51% de 1 a 5, 10% de 6 a 10, 4% de 11 a 15 y de 0% de 16 y más fracturas. La sumatoria total de fracturas evaluadas antes del tratamiento fue de 361 (71%), y con tratamiento fue de 144 (29%).

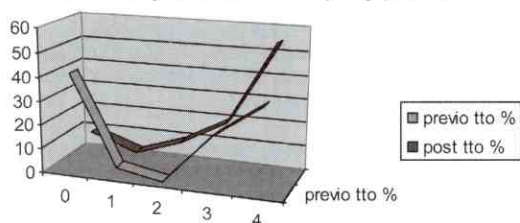
Se mide el dolor crónico según la escala de clasificación numérica, a la persona se le pide que seleccione un número entre 0 (nada de dolor) y 10 (el peor dolor imaginable) para identificar qué tanto dolor está sintiendo previo y posterior al tratamiento sin fracturas, comparando ambos porcentajes de dolor:

Escala de Dolor	% Dolor Previo al Tratamiento	% Dolor Post Tratamiento
0	26,92	69,20
1	0	3,84
2	3,84	5,76
3	1,92	11,53
4	3,84	0
5	19,23	1,92
6	1,92	1,92
7	7,69	1,92
8	11,53	1,92
9	9,61	1,92
10	13,46	0

De los 52 pacientes, se descartaron 23 pacientes que tenían menos de 2 años de vida quedando solo 29 para realizar la escala de movilidad y deambulaci3n previo y posterior al tratamiento comparando ambos porcentajes.

- 0 = Confinado al lecho o a silla de ruedas.
- 1 = Capaz de caminar con ayuda, pero no funcionalmente m3vil.
- 2 = Capaz de caminar en la casa, con o sin ayuda.
- 3 = Capaz de caminar distancias cortas, con o sin ayuda.
- 4 = Capaz de caminar de manera independiente.

**% Movilidad y deambulaci3n pre y post tto**



	0	1	2	3	4
previo tto %	41,37	3,44	0	20,68	34,48
post tto %	10,34	3,44	10,34	20,68	55,17

Se interrogo a los padres de los pacientes si consideran o no la mejoría del paciente con el tratamiento respondiendo el 98% afirmativamente vs. 2% negativo.

Se interrogo a los padres de los pacientes si se encuentran conformes con el tratamiento médico recibido respondiendo el 98 % afirmativamente vs. 2% negativo.

Se interrogo a los padres de los pacientes si recomendarían el tratamiento con pamidronato respondiendo el 100% afirmativamente.

## ANÁLISIS

El mayor porcentaje de pacientes con OI se encuentra entre los 0 y 5 años de vida.

El tipo de OI más frecuente según Sillence fue el tipo III (50%),secundando el tipo I B (27%), y luego el tipo I A (23%), datos estos que concuerdan con la literatura<sup>(2)</sup>.

De un total de 505 fracturas reportadas el 71% se produjeron previas al tratamiento, lo que evidencia una disminuci3n del 42% de fracturas con el tratamiento con Pamidronato.

Con respecto al dolor encontramos disminuci3n del dolor cr3nico (sin referencia a las fracturas) con el tratamiento. El 69% de los pacientes no refieren dolor mientras reciben tratamiento en comparaci3n con el 27% de pacientes que no refieren dolor previo al tratamiento, por lo que podemos inferir que el tratamiento con Pamidronato beneficia considerablemente (42%) al paciente con OI en el manejo del dolor cr3nico. En general la escala de dolor tuvo tendencia a la disminuci3n.

El porcentaje de pacientes capaces de caminar distancias largas de manera independiente, aumento 21%, disminuyendo 31% de pacientes confinados al lecho o a silla de ruedas, lo que demuestra un aumento de la capacidad de movilidad y deambulaci3n en los pacientes a los que se les administra Pamidronato de forma peri3dica.

El porcentaje de mejoría, conformidad del tratamiento y recomendaci3n del tratamiento con Pamidronato referido por los familiares es favorable en casi 100% de los entrevistados.

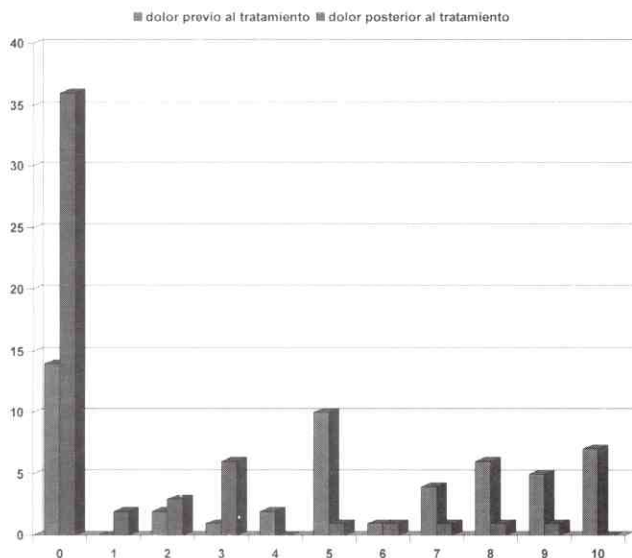
## CONCLUSIÓN

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento de la Osteogenesis Imperfecta se centraba en: mejorar la dieta, programas de rehabilitaci3n, el manejo de fracturas y correcci3n de deformidades.

El uso de Pamidronato es eficaz en el tratamiento de la Osteogenesis Imperfecta, disminuyendo el dolor óseo cr3nico y la fatiga, aumenta la movilidad y deambulaci3n disminuyendo el grado de invalidez de los pacientes, y disminuye la frecuencia de fracturas mejorando la densidad mineral ósea.

El tratamiento con pamidronato dis3dico mejora la calidad de vida.

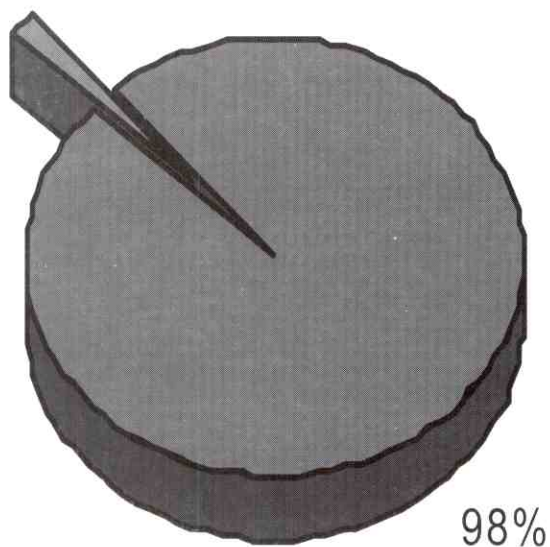
### Comparación del dolor antes y después de la administración de Pamidronato Sódico



### Escala de Dolor de 1 (sin dolor) a 10 (dolor máximo)

Mejoría del paciente con el tratamiento

2%



■ si ■ no

### REFERENCIAS

1. Gheorghe Burnei, et al. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *J. Am Acad Orthop Surg* 2008; 16: 356-366.

2. Chiasson RM, Munns C, Zeitlin L. Enfoque interdisciplinario para el tratamiento de la osteogénesis imperfecta en niños. Cap 5. Munns C, Glorieux F. *Tratamiento Médico de la Osteogénesis Imperfecta*. 2004. Hospital Shriners para Niños (Canadá) 181-188.

3. Primorac D, Rowe D, Mottes M. Osteogénesis Imperfecta at the beginning of bone and joint decade. *CMJ* 2001; 42(4):393-415.

4. Tachdjian MO. Afecciones Generalizadas del Sistema Musculo-esquelético. //En: *Ortopedia clínica pediátrica: diagnóstico y tratamiento*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1999. 819-849 p.

5. Cho T, Choi I, Chung C, Yoo W, Park M, Park Y. Efficacy of oral alendronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005;25: 607-612.

6. Diéguez-González C, Yurraga-Matarranz R: Actualizaciones en endocrinología-9: metabolismo fosfocálcico: osteogénesis Imperfecta. 2003, 83-106.

7. Glorieux FH, Bishop N, Plotkin H, et al. Cyclical pamidronate therapy in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-952.

8. Madenci E, Yilmaz K, Yilmaz M, et al. Alendronate treatment in osteogenesis imperfecta. *JCR: Journal of Clin. Rheumatol*. 2006 april; 12(2): 53-56.

9. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1846-1850.

10. Seikaly M, Kopanati S, Salhab N, et al. Impact of alendronate on quality of life in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop* 2005; 25: 786-791.

11. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16:101-116.

12. Sobky M, Hanna A, Basha N, et al. Surgery versus surgery plus pamidronate in the management of osteogenesis imperfecta patients: a comparative study. *J Pediatr Orthop B* 2006, 15: 222-228.

13. Sofield M. Fragmentation, realignment, and intramedullary rod fixation of deformities of long bones in children: a ten year appraisal. *J Bone Joint Surg Am*. 1959; 41A: 1371-1391.

14. Steiner R, Pepin M; Byers P. Studies of collagen synthesis and structure in the differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*. 1996 april; 128(4): 542-547.

15. Tiley F, Albright JA. Osteogenesis imperfecta: treatment by multiple osteotomy and intramedullary rod insertion; report on 13 patients. *J Bone Joint Surg Am* 1973; 55A:701-713.

16. Vetter U, Maierhofer B, Muller M, et al. Osteogenesis imperfecta in childhood: cardiac and renal manifestations. *Eur J Pediatr*. 1989; 149 (3): 184-7.

17. Ward LM, Rauch F, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002; 31:12-18.

18. Wilkinson JM, Scott BW, Clarke AM, Bell MJ. Surgical stabilization of the lower limb in osteogenesis imperfecta using the sheffield telescopic intramedullary rod system, *J Bone Joint Surg Br*. 1998; 80B: 999-1004.

19. Wong RS, Follis FM, Shively BK, Wernly JA: Osteogenesis imperfecta and cardiovascular diseases. *Ann Thorac Surg*, 1995; 28 (4): 180-1.
20. Zeitlin L, Fassier F, Slawski DP, Glorieux F. Modern approach to children with osteogenesis imperfect. *J Pediatr Orthop*. 2003; 12(2): 77-87.
21. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight during four years of therapy and cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta Types I, III and IV, *Pediatrics*. 2003.
22. R. Graham G. Russell. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatr*. 2007; 119: S150-162.
23. Fernández F. Temas de ortopedia pediátrica. Cap 75. En//: Galban M. Osteogénesis Imperfecta. 2007. 477-497.