

Consentimiento clínico para la terapia con bisfosfonatos

Introducción: Su hijo va a comenzar el tratamiento con un medicamento llamado pamidronato (PAM) o zoledronato (ZOL). Ambos fármacos pertenecen a una clase de fármacos llamados bifosfonatos, que parecen aumentar la resistencia ósea y reducir el riesgo de fracturas en estudios de gran tamaño en adultos. Hay menos experiencia con bifosfonatos en niños, pero los estudios sugieren que los bifosfonatos reducen el número de fracturas en la osteogénesis imperfecta (un trastorno de “hueso quebradizo”) y en otras afecciones también. Ambos PAM y ZOL funcionan de la misma manera para reducir la pérdida ósea, pero tienen algunas diferencias en cómo se administran. Queremos que usted sea consciente de estas diferencias y de los posibles efectos secundarios de los medicamentos.

Si usted da su consentimiento para la terapia con PAM, su hijo recibirá el medicamento por infusión intravenosa (una pequeña aguja en una vena), administrada durante cuatro horas, como paciente ambulatorio, en nuestra Unidad de Corta Estancia (Short Stay Unit). Para pacientes menores de 2 años o con antecedentes de problemas respiratorios, la primera dosis de PAM se administra en el hospital, durante una estancia de dos días. Esto es para observar posibles problemas respiratorios como se describe a continuación, en la sección sobre riesgos. La dosis anual total del medicamento es de aproximadamente 4 miligramos por kilogramo de peso corporal (hasta un máximo de 120 miligramos al año). En niños menores de 3 años, las infusiones se administran cada 8 semanas. En niños mayores de 3 años, las infusiones se administran cada 3 semanas.

ZOL es un bisfosfonato más reciente, que es más fuerte que PAM (por lo que usamos una dosis más baja), y se puede administrar durante una hora en lugar de cuatro horas. Las infusiones intravenosas también se pueden administrar con menos frecuencia que con PAM: cada 3 meses para niños menores de 2 años, y cada 6 meses para niños mayores. Para los pacientes que nunca han recibido ningún tratamiento con bifosfonatos, la primera dosis de ZOL es 0.0125 mg por kilogramo de peso corporal, para reducir la probabilidad de causar un bajo nivel de calcio o fósforo. Para los niños menores de 2 años, esta dosis se repite cada 3 meses. Para los niños mayores de 2 años, administramos una dosis de 0.025 mg por kilogramo de peso corporal en tres meses. Esta dosis se repetirá cada seis meses. La dosis anual total es de 0,05 miligramos por kilogramo de peso corporal por año (hasta un máximo de 4 mg). Al igual que con PAM, los niños menores de 2 años son hospitalizados al recibir la primera dosis de ZOL, para detectar problemas respiratorios.

Vamos a decidir sobre la duración del tratamiento con PAM o ZOL a medida que vemos cómo cambia la resistencia del hueso durante la terapia, y mientras evaluamos los

factores de riesgo para las fracturas óseas. Un ciclo típico de tratamiento es de 3 años, utilizando el programa descrito anteriormente. Después de eso, recomendamos mantener el tratamiento a la mitad de la dosis original para los niños que todavía están creciendo y tienen factores de riesgo activos para fracturas óseas. Esto significa infusiones cada 6 meses para PAM y una vez al año para ZOL.

Usted tiene la opción de suspender el tratamiento en cualquier momento.

POSIBLES RIESGOS, MOLESTIAS E INCONVENIENTES

Existen riesgos, molestias e inconvenientes asociados con PAM y ZOL. Estos merecen ser considerados con cuidado. Si tiene alguna pregunta debe hablar con el médico. A continuación encontrará una lista de los efectos secundarios que se han descrito en adultos que usan PAM o ZOL. La experiencia en niños ha mostrado algunas, pero no todas, de las siguientes reacciones:

Generales

- Casi del 40 al 60 % de los pacientes desarrollan síntomas "**similares a los de la gripe**" que comienzan unas horas después de la primera infusión, incluidos dolores musculares, fatiga, fiebre, náuseas o debilidad. Estos síntomas suelen durar por hasta 48 horas, y por lo general no ocurren de nuevo con dosis posteriores de PAM o ZOL. Recomendamos tratar el dolor y la fiebre con medicamentos sin receta, como acetaminofén (Tylenol). Si hace falta, podemos prescribir medicamentos para tratar náuseas o vómitos.
- Después de PAM o ZOL un número menor de pacientes se queja de **dolor en los huesos**.
- Rara vez, los pacientes se quejan de una **erupción cutánea**.

Sangre y vasos sanguíneos

- Un pequeño porcentaje de adultos que usan PAM o ZOL tienen un **recuento de glóbulos blancos inferior al normal** (las células usadas para combatir la infección). Los glóbulos blancos vuelven a la normalidad después de detener el medicamento.
- Rara vez, los pacientes tratados con dosis altas de PAM o ZOL se quejan de **enrojecimiento, hinchazón y dolor** durante el tratamiento, **alrededor del sitio de la piel** donde la aguja se coloca en la vena.

Sistema nervioso central

- Ocurrieron **convulsiones** en 4 personas, durante los ensayos de EE. UU., 2 de las cuales tenían convulsiones antes de recibir PAM.

Metabólico

- En pacientes tratados con PAM o ZOL puede desarrollarse un **bajo nivel de calcio**. Por lo general no causa problemas, pero en raras ocasiones se necesita tratamiento con suplementos de calcio. Para evitar este problema, nos aseguramos de que las reservas de vitamina D del cuerpo sean adecuadas (nivel sanguíneo de 25 niveles de hidroxivitamina D de 20 ng/ml o más) antes de la primera infusión. Recomendamos tomar vitamina D (1000-2000 unidades internacionales al día) y también calcio adecuado para la salud ósea general.
- Con menos frecuencia se ha observado **bajo nivel de potasio, magnesio y fosfato**. Para controlar estos problemas, pediremos un análisis de sangre de 3 a 5 días después de la primera infusión. Si no observamos anomalías, no necesitamos hacer esta prueba post-infusión después de tratamientos futuros.

Óptica/Ojos

- En 23 de 50,000 personas se reportaron **enrojecimiento, irritación, lagrimeo excesivo y visión borrosa**. Estos síntomas se observaron en los primeros 2 días, en la mayoría de los pacientes, y se resolvieron con terapia dirigida, o solo con observación.

Huesos

- Los estudios de otro centro médico encontraron que la **curación del hueso después de la inserción de barras de metal en hueso** era más común en niños con osteogénesis imperfecta tratados con PAM que en pacientes similares que no habían recibido tratamiento con PAM. La dosis de PAM asociada con cicatrización tardía fue más del doble de la dosis que su hijo recibiría. Con la dosis más baja que su hijo recibiría no se ha reportado ningún problema de retraso en la cicatrización ósea. Sin embargo, si su hijo va a tener este tipo de cirugía, podemos discutir con su cirujano la mejor manera de programar el momento del tratamiento con bisfosfonatos.
- Algunos pacientes adultos tratados con PAM o ZOL han desarrollado necrosis avascular de la mandíbula (daño al hueso de la mandíbula debido a un suministro sanguíneo deficiente). Esta complicación ha sido reportada principalmente en pacientes ancianos, muchos de los cuales habían sido tratados por algún tipo de cáncer. El problema de la mandíbula es una ocurrencia muy rara y puede deberse o no a los bisfosfonatos. Esta afección nunca se ha observado en ningún niño tratado con bifosfonatos. De hecho, algunos médicos han utilizado bifosfonatos para tratar la necrosis avascular en otras partes del cuerpo en niños.
- Rara vez, se han producido fracturas atípicas del fémur (una ruptura inusual en el hueso del muslo) en pacientes adultos que recibieron bifosfonatos. Estas ocurrieron solamente en los pacientes que habían recibido bifosfonatos durante mucho tiempo, y el 25 % había recibido glucocorticoides, que pueden debilitar el hueso. El riesgo de esta complicación para los adultos es muy bajo y aumenta con el tratamiento a

largo plazo con bifosfonatos. Según se estima, con estos medicamentos ocurrirá 1 fractura cada 1000 pacientes tratados durante >5 años. Sin embargo, se estima que se previenen 15 fracturas por osteoporosis por cada fractura que pueda ocurrir como complicación del tratamiento con bisfosfonatos. En un número muy pequeño de niños con osteogénesis imperfecta tratados con PAM o ZOL se han reportado fracturas atípicas del fémur. Estas fracturas también han ocurrido en niños que nunca han recibido estos medicamentos. Por lo tanto, las fracturas atípicas del fémur parecen estar relacionadas con la gravedad de la osteogénesis imperfecta en lugar que con el tratamiento con PAM o ZOL.

Sistema respiratorio/Pulmones - En niños < 2 años de edad

- Cuatro de 59 lactantes (menores de 2 años) en un grupo desarrollaron dificultad para respirar (Insuficiencia respiratoria) dentro de 1 a 2 días después de recibir el primer ciclo de tratamiento de PAM. Todos los niños que se enfermaron después de recibir PAM tenían antecedentes de problemas respiratorios previos. Todos se recuperaron de los problemas respiratorios en el hospital y los problemas no se repitieron con ciclos posteriores de tratamiento con PAM. Debido a este informe, internamos a los pacientes menores de dos años para recibir su primer PAM o ZOL, como se describió anteriormente.

Riesgos de la extracción de sangre

- Para vigilar los efectos secundarios, como bajo nivel de calcio o bajos recuentos sanguíneos, cuando los niños están recibiendo PAM o ZOL se extraerá sangre en varios momentos. Cuando se extrae sangre existe el riesgo de moretones, sangrado o infección, junto con desmayos.

Aunque la mayoría de los riesgos mencionados son infrecuentes y/o se resuelven espontáneamente, estaremos supervisando a su hijo durante el tiempo que esté recibiendo el medicamento. Además de estos riesgos, PAM o ZOL podrían implicar riesgos que son actualmente imprevisibles. Se tomará toda precaución coherente con la mejor atención médica, con respecto al tratamiento con PAM o ZOL. Aunque tanto PAM como ZOL se han utilizado para muchos niños con fragilidad ósea, la FDA no ha aprobado el uso de estos medicamentos en pediatría debido a que no se han realizado en niños ensayos de tratamiento en gran número, necesarios para obtener la aprobación de la FDA.

Firma del Padre o Representante Legalmente Autorizado

Fecha

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Preguntas, preocupaciones o quejas: Si tiene preguntas, preocupaciones o quejas sobre este tratamiento, los riesgos y los beneficios, o cursos alternativos de tratamiento, debe preguntar a sus médicos en la División de Endocrinología Pediátrica al 650-721-1811.