

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CENTRO DEL PERÚ  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS**

---

**“EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON  
PAMIDRONATO EN NIÑOS CON OSTEOGENESIS  
IMPERFECTA EN EL HOSPITAL DANIEL A.  
CARRIÓN DEL CALLAO”**

---

**PRESENTADA POR:**

**CORILLOCLA CURISINCHE, Sheena  
MORALES MUCHA, Sintia Guisely**

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
MÉDICO CIRUJANO

**HUANCAYO - PERÚ**

2009

**ASESOR DE LA TESIS:**

**Dra. ARMIDA ROJAS DAVILA**

## JURADOS :

MG. VICTOR TORRES MONTALVO  
MG. SALOME OCHOA SOSA  
MC.HIPOLITO CRUZ CAVERO  
MC.CIRO RODRIGUEZ ALIAGA

Dedico esta presente tesis a Dios por iluminarme en mi camino, ser mi fortaleza y esperanza. A mis padres por su apoyo, sacrificio y abnegación en todo momento.

SINTIA G. MORALES MUCHA

Dedico este trabajo de investigación a los dos seres que jamás me defraudaron mis padres y a todos aquellos que muestren interés por el estudio de los Bifosfonatos y sus efectos adversos a largo plazo.

SHEENA CORILLOCLLA CURISINCHE

## **AGRADECIMIENTOS:**

A nuestros maestros que nos guiaron en el transcurso de la carrera, y a todos aquellos que nos brindaron su apoyo en el desarrollo del presente trabajo.

## CONTENIDO

1. RESUMEN .....	
2. ABSTRACT .....	
3. INTRODUCCIÓN .....	11
4. OBJETIVOS .....	22
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	23
5.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	
5.2 AREA DE ESTUDIO	
5.3 MUESTRA Y POBLACIÓN	
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
5.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.	
5.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
5.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS DE LA INVESTIGACIÓN	
6. RESULTADOS .....	29
7. DISCUSIÓN .....	42
8. CONCLUSIONES .....	49
9. RECOMENDACIONES .....	50
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
11. ANEXO .....	56



## RESUMEN

La Osteogénesis Imperfecta es un trastorno genético, por una alteración en la producción del colágeno tipo I, debido a mutaciones de los genes que regulan su síntesis. Se caracteriza por una excesiva fragilidad ósea, clasificada en cuatro tipos según la gravedad de la afectación. No existe tratamiento específico, se viene utilizando el pamidronato, que inhibe la resorción ósea.

Nuestro objetivo es determinar los efectos adversos durante el tratamiento con pamidronato en niños con Osteogénesis Imperfecta en el Hospital Daniel Alcides Carrión - Callao.

La investigación es de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo, revisamos las historias clínicas de 22 niños de 4 meses a 15 años de edad quienes recibieron ciclos de pamidronato endovenoso durante 3 días consecutivos a dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg/día a intervalos aproximado de 3 meses desde julio del 2002 a diciembre del 2008 antes y durante el tratamiento con pamidronato se dosaron fosfatasa alcalina, calcio sérico, fósforo sérico, hematocrito, hemoglobina, hemograma completo y examen completo de orina. El análisis estadístico se realizó con software SPSS 15.0.

De los 22 pacientes, 20 tenían algún grado de desnutrición o retardo del crecimiento, 16 pacientes (72.73%) tenían al inicio del estudio valores de hemoglobina bajo para su edad. Luego del tratamiento con pamidronato se observaron disminuciones significativas ( $p < 0.05$ ) de los valores de calcio, fósforo, hemoglobina y hematocrito. Durante el tratamiento la fiebre fue el efecto adverso más frecuentemente observado en 8 casos (61.54%).



**Conclusiones:** La mayoría de nuestros niños con Osteogénesis Imperfecta tienen desnutrición crónica y retardo del desarrollo psicomotor, asociado generalmente a cierto grado de anemia.

El tratamiento con pamidronato produce disminución de los valores de calcio sérico, fósforo sérico, hematocrito y hemoglobina, por lo cual se recomienda administrar suplementos de calcio, hierro y vitamina D.

Durante el tratamiento la fiebre fue el efecto adverso más frecuente.

**Clave: Osteogénesis Imperfecta; Pamidronato, Efectos adversos.**

## ABSTRACT

The Imperfect Osteogenesis is a characterized genetic upheaval affected by an alteration in the production of colágeno type I, had to multiple mutations to level of the genes that regulate their synthesis. Clinically icharacterized by an excessive bony fragility, is classified in four types according to the gravity of the affectation. Specific treatment does not exist, nevertheless at the moment comes using the pamidronato, a bifosfonato that inhibits the bony resorcióón with encouraging results. The present study must by objective determine the adverse effects during the treatment with pamidronato.

It is a retrospective, observational ,and descriptive study, clinical histories of 22 children of 4 months to 15 years of age with Imperfect Osteogenesis were reviewed that before received cycles of endovenoso pamidronato during 3 days consecutive to 1,0 doses from 0,5 to mg/kg/día at intervals approximated of 3 months from July of 2002 to December 2008 and after of treatment with pamidronato they dosaron fosfatasa alkaline, serico calcium, serico phosphorus, hematocrito, hemoglobina, hemograma and complete exam of orine. The statistical analysis was made with a software SPSS 15.0.

Of the 22 patients, 20 had some degree of undernourishment or retardation of the growth, 16 patients (72.73%%) had at the beginning of the study values of hemoglobina below for their age. After of treatment with pamidronato significant diminutions ( $p < 0.05$ ) of the values of calcium were observed,

phosphorus, hemoglobina and hematocrito. During the treatment the fever was more the frequently observed adverse effect (8 cases).

**Conclusions:** Most of our children with Imperfect Osteogenesis they have chronic undernourishment and retardation of the psicomotor development, associated generally to certain degree of anemia.

The treatment with pamidronato produces diminution of the values of sérico calcium, sérico, hematocrito phosphorus and hemoglobina, thus is recommended to administer supplements of calcium, iron and vitamin D .

During the treatment the fever was the more frequent adverse effect

**Key: Imperfect Osteogenesis; Adverse Pamidronato, Effects.**

## INTRODUCCIÓN

La Osteogénesis Imperfecta (OI) conocida también como: “la enfermedad de los huesos frágiles” es un desorden genético, caracterizado en la mayoría de los casos por una alteración en la producción del colágeno tipo I que es el resultado de una mutación en uno de los 2 genes COLIA 1 Y COLIA 2 <sup>1,2</sup>(cromosomas 17 y 7) que llevan las instrucciones para su síntesis.<sup>3,4,5,6,7</sup>

El colágeno tipo I es la principal proteína estructural de la matriz extracelular del hueso, piel , tendones, pero también en ligamentos, fascias, córnea, esclera, dentina y vasos sanguíneos.<sup>3</sup>. Es una molécula larga semejante a una cuerda, compuesta de dos copias de la cadena alfa 1 y una copia de la cadena alfa 2 entrelazadas dentro de una configuración helicoidal.<sup>6,7</sup> Las cadenas están compuestas de aproximadamente 1000 aminoácidos de largo y consisten en repeticiones ininterrumpidas del triplete glicina-prolina-hidroxiprolina. Los residuos de glicina en cada tercera posición de las cadenas son escondidos en la cara central posterior del hélix.<sup>8</sup>

La OI se ha clasificado según criterios clínicos y radiológicos en 4 tipos: Los pacientes del tipo I son en general longevos , las fracturas aparecen generalmente después del nacimiento<sup>9</sup> , aunque cesan durante la adolescencia pueden recurrir con la inactividad y la menopausia . Es la más frecuente<sup>2</sup>. Los pacientes tienen a menudo estatura normal escasas deformaciones óseas y en la mitad de los casos pérdida de la audición . Las

escleróticas azules son comunes. Se dividen a su vez en 1A Y 1B según presenten o no la dentinogénesis imperfecta .<sup>2,5,</sup>

La OI tipo II : Es letal durante el período perinatal, nacen con fracturas múltiples ya presentes durante la vida intrauterina, el esqueleto es muy osteoporótico, las deformaciones son muy graves en los huesos largos y presentan aplastamientos vertebrales, platispondilia, escasa mineralización de la calota craneana (cráneo en pelota de goma)<sup>5</sup> y afectación de la curvatura de las costillas .<sup>1,2,6</sup>

La OI tipo III .Es deformante, progresiva con mayor frecuencia requiere correcciones ortopédicas.<sup>2</sup> Presenta deformaciones óseas desde el nacimiento y escleras azules (variable) que se aclaran con la edad<sup>1</sup> dentinogénesis imperfecta<sup>6</sup>, pérdida de la audición y talla muy corta. Tienen numerosas fracturas, la escoliosis es progresiva y la platispondilia es común<sup>2</sup> .Las radiografías de las metáfisis producen una imagen en “palomitas de maíz”<sup>5</sup> La expectativa de vida es supeditada a las deformaciones torácicas y ocurrencias de neumonías a repetición .<sup>2</sup>

La OI tipo IV, varía en gravedad intermedia entre los tipos I Y III .<sup>2,9</sup> Los pacientes presentan deformaciones óseas , pequeña talla y pérdida de la audición . Las escleras pueden ser azules o blancas. Se dividen en tipos IVA y IVB según presenten o no dentinogénesis imperfecta.<sup>1,2,3</sup>

Sin embargo siguiendo criterios clínicos e histomorfométricos se han sumados los tipos : V , VI , VII.

La OI V - VII tienen las siguientes características, los niños no tienen dentinogénesis imperfecta, las escleróticas son blancas <sup>3</sup> y aún se desconocen las mutaciones que las originan , las cuales no estarían relacionadas con el gen del colágeno tipo I .<sup>2,7</sup>

La OI tipo V se caracteriza por que los pacientes hacen callos óseos hipertróficos que a veces se confunden con osteosarcomas <sup>2,3</sup> .Presentan una calcificación de la membrana Interosea entre el cubito y radio del antebrazo que dificulta la pronación y supinación <sup>3,6</sup> . Tienen ausencia de mutación del colágeno tipo I .<sup>2</sup>

LA OI tipo VI presentan escoliosis y se distinguen solo histológicamente por la acumulación de osteoide en el tejido óseo <sup>1,2,7</sup>.No Dentinogénesis Imperfecta <sup>7</sup>. La OI tipo VII presentan Húmero y fémur corto y coxa vara <sup>2,7</sup>

La mayoría de los pacientes con Osteogénesis Imperfecta tipo I producen un colágeno estructuralmente normal en cantidades reducidas <sup>9</sup> .Los pacientes con Osteogénesis Imperfecta II, III, IV tienen defectos estructurales en una de las cadenas de colágeno. La mayoría de las mutaciones (85%) resulta en la sustitución de otro aminoácido para el residuo de glicina y en un grupo pequeño (11%) es causado por defectos de unión de un exón único.<sup>3,8</sup>

Recientemente, usando técnicas para analizar ADN, en numerosas ocasiones se encuentra que los pacientes clínicamente diagnosticados como portadores de OI, no presentan mutaciones en los genes que codifican para la producción de colágeno. Tal es el caso de los pacientes que padecen la llamada OI tipo V y aquellos con OI tipo VII<sup>6</sup>. En este último grupo utilizando técnicas de "linkaje", se ha podido localizar la alteración genética en el brazo corto de cromosoma 3, donde no hay genes que codifiquen para la producción del colágeno, otro dato interesante en este grupo de pacientes es que la enfermedad se trasmite en forma recesiva, siendo la mayoría de los casos de OI mutaciones frescas o por transmisión dominante en una familia afectada.<sup>6</sup>

Las limitaciones de los niños con Osteogénesis imperfecta al parecer sólo se limitan al área motora, la cual es plausible de intervenciones terapéuticas para mejorar su habilidad y destreza motora, sin embargo su temperamento es muy similar a los niños de su edad.<sup>10</sup> Las estrategias de rehabilitación en los niños pequeños debería pues centrarse en la mejoría de las capacidades funcionales y no sólo en los parámetros de afectación.<sup>4</sup>

La esperanza de vida de estos niños depende del tipo y severidad de la enfermedad, y es mucho mejor de lo que se piensa, en el tipo I la esperanza de vida es igual a la población general y el tipo III su esperanza de vida es mejor si supera los diez años de edad.<sup>11</sup>

No existe tratamiento para la Osteogénesis Imperfecta <sup>3,5</sup>, Cuando hablamos de terapia nos referimos a tratamientos correctivos y paliativos de la enfermedad y no a una curación ,hasta ahora no se a hallado ningún método para inducir a las células a mejorar o incrementar sus producción de colágeno<sup>5</sup> Se han intentado múltiples ensayos terapéuticos como el uso de calcitonina<sup>6,8</sup>, cortisona, hormona del crecimiento, hormona paratiroidea, tiroxina, vitamina A, C, D y minerales en un intento de incrementar la masa ósea, disminuir las fracturas y como consecuencia mejorar la calidad y esperanza de vida.<sup>3,5,6</sup>

El tratamiento angular durante muchos años ha sido la rehabilitación y la cirugía oportuna, sin embargo, durante los últimos años dos nuevas opciones terapéuticas son muy esperanzadoras<sup>8</sup>. El pamidronato un bifosfonato ha probado su efectividad en aumentar la masa ósea disminuir el número de fracturas <sup>13</sup> y mejorar la calidad de vida, aunque algunos autores sostienen que la mejora en la mineralización no se correlaciona con la fuerza del hueso.<sup>9</sup> El trasplante de médula ósea con células mesenquimales pluripotenciales precursores de osteoblastos está en fase experimental con muy buenas perspectivas.<sup>9</sup>

El uso de pamidronato ha sido aprobado en la Enfermedad de Paget<sup>8</sup>, Hipercalcemia Maligna<sup>8</sup> y últimamente en mujeres con Cáncer de Mama.<sup>12</sup> Algunos autores han reportado beneficios en la Osteoporosis Juvenil,<sup>13,14</sup>, Enfermedad de Gaucher's <sup>14</sup>y Mieloma múltiple.<sup>12</sup>



Los bifosfonatos son compuestos que poseen un núcleo central de fósforo-carbono-fósforo (en vez del núcleo central de fósforo-oxígeno-fósforo, propio del pirofosfato), al que se añaden diversas cadenas laterales las que determinan las propiedades específicas y la potencia de cada compuesto.<sup>8,12,14,16,17.</sup>

Los bifosfonatos a nivel celular previenen la apoptosis de osteocitos y osteoblastos mediante la activación de las quinasas reguladas por señales extracelulares<sup>15</sup>. A nivel de los osteoblastos parecen inducir la síntesis por parte de estos de un factor soluble que inhibe directamente la función de los osteoclastos y sus precursores<sup>14</sup>. A nivel del osteoclasto su acción ha sido mejor estudiada, produce inhibición de su formación, reclutamiento, activación y reducción de su vida media (apoptosis).<sup>15</sup>

Los bifosfonatos inhiben la farnesyl pirofosfato sintetasa, una enzima importante en la vía de la 3hidroxy-3metil-glutaril-coenzima A reductasa, que se requiere para la prenylación intracelular de proteínas.<sup>2,17</sup>

Los efectos adversos relacionados con el uso de pamidronato endovenoso a corto término son de una fase aguda de reacción durante la primera infusión con fiebre.<sup>2,3,6,11</sup>, dolores musculares,<sup>2,3,6</sup> hipocalcemia<sup>2,14,17,18</sup>, dolores óseos<sup>2,9</sup>, linfocitopenia, glomerulonefritis focal y segmentaria en pacientes tratados con dosis altas<sup>14</sup> y aparición de vómitos<sup>17</sup> que en general fueron transitorios remitiendo con analgésicos y antipiréticos.<sup>2,14</sup> Sin embargo

sus efectos a largo plazo en los niños en crecimiento todavía es desconocido.<sup>4</sup>

A nivel hematológico se ha descrito linfocitopenia<sup>14</sup>, y se ha referido que el pamidronato además de inhibir la resorción del hueso a través de su acción en los osteoclastos, puede incrementar un subgrupo de células T en sangre periférica y estimular la secreción de interferón en pacientes que presentan reacción de fase aguda y cuya intensidad es dependiente de la magnitud de la reacción.<sup>11</sup>

A nivel renal puede aparecer con infusión endovenosa rápida de altas dosis. La inyección rápida puede determinar Insuficiencia Renal probablemente por la formación de una fase sólida del Bifosfonato en la sangre<sup>13</sup>. Algunos autores han informado síndrome nefrótico en pacientes adultos que recibieron altas dosis de pamidronato y se ha postulado algún mecanismo droga-podocito asociado, recomendándose no sobrepasar las dosis límite y monitoreo continuo de la función renal en los pacientes que están recibiendo esta droga.<sup>13</sup>

Al instaurar tratamiento con Pamidronato se debe suplementar calcio (800 – 1000 MG) y vitamina D (400 – 800 U) diariamente <sup>3,7,8,9</sup>.

En la literatura de nuestro medio, actualmente disponible, sólo hemos hallado el trabajo de investigación publicado por **Lino, LE**,<sup>11</sup> cuyo objetivo fue determinar los efectos adversos a corto plazo, durante el tratamiento con pamidronato en niños con Osteogénesis Imperfecta. Los resultados en 16 niños con edad de 04 meses a 15 años, propiciaron las conclusiones de que

la mayoría de estos niños con OI, tienen algún grado de desnutrición crónica y retardo del desarrollo psicomotor asociado a cierto grado de anemia.<sup>11</sup>

El tratamiento con Pamidronato produce disminución de los valores de calcio sérico, fósforo sérico<sup>14</sup>, hematocrito y hemoglobina. Durante el tratamiento, la fiebre fue el efecto adverso más frecuente, fácilmente controlado con paracetamol.

**Tau C,<sup>2,9</sup>** informa que el tratamiento con bifosfonatos (BP) ha mejorado la calidad de vida de los pacientes con Osteogénesis imperfecta (OI), aliviando el dolor, la reducción de la incidencia de fracturas, la mejor movilidad corporal y la recuperación en las formas vertebrales. Refiere la autora, que el tratamiento es más efectivo durante el periodo de crecimiento y reporta efectos adversos como fiebre (40%), náuseas, vómitos (15%), síndrome seudogripal, hipocalcemia transitoria no sintomática.

**Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H y col<sup>18</sup>** : Estudiaron a 30 niños de edades comprendidas entre 3 y 16 años, con OI severa (tipos III y IV) y osteopenia grave; 27 de ellos presentaban una estatura inferior a la normal para su edad (estaban por debajo del tercer percentil para la altura), y todos excepto 5 de ellos tenían restricciones moderadas a severas en la deambulaci3n. Con un protocolo de observaci3n no controlado, estos pacientes recibieron dosis intravenosas promedio de  $6.8 \pm 1.1$  mg/kg de peso corporal de pamidronato dis3dico (diluido en soluci3n salina y administrado en infusi3n lenta), a intervalos de 4-6 meses, durante 1.3 a 5.0 a3os. La ingesta diaria de calcio fue

regularmente evaluada, y se mantuvo entre 800-1000 mg/d, mediante dieta y suplementos; el consumo diario de vitamina D fue de 400 UI/d o superior.

Durante el tratamiento, apuntan, todos los pacientes fueron periódicamente sometidos a evaluaciones clínicas, determinaciones de los marcadores bioquímicos de recambio óseo y de la densidad mineral ósea (DMO) de la columna lumbar, y evaluación de las modificaciones radiológicas. Antes del tratamiento, todos los niños presentaban concentraciones séricas normales de calcio y fósforo. Luego de cada ciclo de infusión, se registraron reducciones transitorias (2-4 semanas) de la calcemia (promedio: 12%) y la fosfatemia (23%). En el transcurso de un lapso de 3 a 4 meses, hubo disminuciones más sostenidas de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (14%), calciuria (66%) y excreción urinaria de N-telopéptido de colágeno de tipo I (43%). Durante el tratamiento, destacan, se observaron reducciones constantes de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (13% anual;  $p < 0.001$ ) y excreción urinaria de N-telopéptido de colágeno tipo I (26% anual;  $p < 0.001$ ).

La respuesta más temprana al tratamiento con pamidronato, apuntan, fue una marcada reducción del dolor óseo crónico, que se manifestó entre 1 y 6 semanas después de iniciada la terapia. La incidencia de fracturas disminuyó de 2.3 anuales (antes del tratamiento) a 0.6 anuales (durante la terapia). No hubo demoras manifiestas en la curación de las fracturas durante el tratamiento. En 26 de los niños, la temperatura corporal aumentó en el segundo día del ciclo de infusión, lo cual se acompañó en algunos casos de lumbalgia y dolor de los miembros; esta «reacción de la fase aguda» pudo ser controlada

con de acetaminofeno y no reapareció en ciclos posteriores. Ninguno de los pacientes presentó hipocalcemia sintomática ni disfunción renal durante el tratamiento. Los autores concluyen que, en niños con OI severa, la administración intravenosa cíclica de pamidronato mejora los resultados clínicos, reduciendo la resorción ósea y aumentando la masa ósea.<sup>18</sup>

**E Barrios Gonzalez , V Garcia Nieto<sup>14</sup>** Estudiaron 6 pacientes de 9 +- 4.8 años (rango de 3.3 a 14) con Osteogénesis Imperfecta , 1 con enfermedad de Duchenne , 1 con Osteoporosis Idiopática Juvenil , tratados dos con pamidronato endovenoso (3 mg/kg/día ) durante 3 días cada 4 meses y 4 con Acido Zoledrónico (4mg/1.73 m<sup>2</sup>) .1 o 2 dosis al año durante 1.8 años (rango de 1 -4 años). En todos los casos la densidad mineral ósea mejoro . EL Z DMO previo al tratamiento era -3.23 +-0.73(rango entre -2.15 y -4.04) El Z DMO tras tratamiento fue de -1.83 +- 1.43(rango entre -3.64 y -0.47) la DMO fue significativamente mayor tras el tratamiento 0.55 +- 0.14 Vs 0.39 +- 0.09gm /cm<sup>2</sup> (P=0.002 ). Se observaron efectos adversos en un paciente fiebre , otro hipofosfatemia sintomática con dolores óseos y musculares, el tercero con hipofosfatemia e hipocalcemia asintomática<sup>14</sup>

**Astrón E. y Col,<sup>20</sup>** Estudiaron a 11 lactantes con formas graves de Osteogénesis Imperfecta , entre los cuales se hallaban 5 de tipo III, 4 de tipo IV y 2 con una forma grave tipo I con deformidades esqueléticas congénitas . Todos presentaban fracturas por compresión vertebral al inicio del tratamiento, en comparación con los estudios por imágenes neonatales. Al comienzo del

tratamiento la edad promedio fue de 3.6 meses, (rango de 3- 13) y en el último control fue de 4.8 años (rango de 3.25 a 6.5 ) . Se eligió a otro grupo de 11 pacientes sin tratamiento, con edades similares y tipos comparables de la enfermedad.

Los Pacientes recibieron el Pamidronato a través de infusiones mensuales de 10 mg /m<sup>2</sup> durante 3 meses y 20 mg/m<sup>2</sup> por otros 3 meses seguida de 30mg /m<sup>2</sup> el resto de tratamiento. Luego de 1.2 años de terapia 6 niños mostraron menor aumento mineral óseo y refirieron dolor esquelético durante la semana anterior al próximo tratamiento por lo cual sus dosis se incrementaron a 40 mg /m<sup>2</sup>. Este protocolo terapéutico se mantuvieron durante 3 a 6 años (mediana 4.5 años) y se pospuso por 6 semanas luego de episodios de fracturas u osteotomías.

Todos los niños tratados mejoraron su capacidad de deambular notablemente, 9 de 11 lactantes tenían menos de 6 meses de edad al comienzo del tratamiento. En el último control, 5 niños tenían movilidad normal para su edad . En el grupo control solo 2 podían caminar y 6 habían perdido sus habilidades previas. Los efectos adversos que presentaron fueron fiebre luego de la primera infusión de Pamidronato.

Bajo estos argumentos del problema planteado nos proponemos realizar un estudio en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, relacionado a identificar los efectos secundarios del Pamidronato indicado en niños con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta.

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo General**

Identificar los efectos adversos durante el tratamiento con pamidronato en pacientes de 4 meses a 15 años de edad con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión del Callao .

### **Objetivos Específicos**

- Identificar la edad de los niños con Osteogénesis Imperfecta que presentan efectos adversos.
- Identificar el sexo de los Pacientes y predominio de los efectos adversos
- Conocer los efectos adversos más comunes durante el tratamiento con pamidronato en los niños con Osteogénesis Imperfecta.
- Identificar el número de ciclos recibidos de Pamidronato donde se evidencian efectos adversos.
- Determinar la variación de los valores de fosfatasa alcalina , calcio sérico , fósforo sérico y hemoglobina ,con el fin de evidenciar cambios bioquímicos que puedan generar algún efecto adverso .

## **MATERIAL Y METODOS**

### **1. Tipo de investigación**

Observacional, retrospectivo y descriptivo.

### **2. Área de Estudio**

Área de Hospitalización del Servicio de Pediatría del Hospital Daniel A. Carrión del Callao, entre Julio 2002 a Diciembre del 2008.

### **3. Población y muestra .**

La Población lo constituyeron todas las historias clínicas con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta en pacientes de 4 meses a 15 años de edad , de ambos sexo que según la Oficina de Estadísticas del Hospital Nacional Daniel A. Carrión del Callao, en el período comprendido entre 2002 – 2008 a 32 casos, sin considerar los criterios de Exclusión y criterios de Inclusión para este estudio.

#### **Tamaño de la Muestra**

Post Criterios de Inclusión y Criterios de Exclusión el tamaño de la muestra fue de 22 Casos, hábiles para participar en este estudio.

#### **Características de la Población:**

##### **\* Criterios de Inclusión (Historias clínicas de:)**

- Niños de ambos sexos con diagnóstico Osteogénesis Imperfecta



Edad entre 04 meses y 15 años.

- Pacientes con Dosaje de Fosfatasa Alcalina , calcio sérico , Fosforo sérico, Hematocrito y Hemoglobina antes y después del tratamiento.
- Pacientes que cuenten con Examen de orina completa al iniciar el tratamiento.
- Tratamiento en ciclos de Pamidronato endovenoso cada 3 a 4 meses.
- Pamidronato disódico (Aminomux 30 mg. Gador) diluído en 200-250 mL de suero fisiológico y administradas en bomba de infusión por 03 horas durante tres días consecutivos cada 3 a 4 meses; protocolo de administración de Pamidronato recomendado por la Asociación de Osteogénesis del Perú, según el esquema desarrollado en el Shriners Hospital for Children de Québec, Canadá presidido por el Dr. Francis Gloriux y secundado por el Dr. Horacio Plotkin.

**\* Criterios de Exclusión** (Historias clínicas de :)

- Pacientes con Osteogénesis Imperfecta con edad entre 17 años o más.
- Pacientes en tratamiento con Pamidronato en ciclos interrumpidos por los familiares del paciente y retirado de la terapia en el hospital de estudio.
- Historias clínicas y otros reportes diagnósticos ilegibles, o con omisión de datos.

#### 4. Técnicas y procedimientos de recolección de datos

##### **Variables de Estudio**

##### - **Variables Independientes:**

- Osteogénesis Imperfecta.
- Pamidronato.

##### - **Variable Dependiente:**

- Efectos adversos.

##### - **Variables Intervinientes:**

- Edad
- Sexo
- Ciclos recibidos.

##### - **Parámetros:**

- Clasificación de la Osteogénesis Imperfecta (tipos).
- Test más riguroso de Kolmogorov para comprobar criterios de normalidad.
- Aplicación del Coeficiente de Correlación de Pearson.
- Valoración a la admisión de:
  - a) Valores de Fosfatasa Alcalina.
  - b) Valores de Calcio sérico.
  - c) Valores de Fósforo sérico.
  - d) Valores de Hemoglobina.
  - e) Valores de Hematocrito.

- Estadística descriptiva aplicada en los valores iniciales de fosfatasa Alcalina, calcio, fósforo, hematocrito, hemoglobina; variables para antes y después de la valoración.
- Efectos adversos (reacción Adv) durante los ciclos de Tratamiento con Pamidronato.
- Examen de orina durante los ciclos de Pamidronato..

## **5. Instrumento de Recolección de Datos**

La información de las historias clínicas, reportes diagnósticos y de Laboratorio, fueron recuperadas en una Ficha de Datos; instrumento principal para desarrollo de esta investigación , que incluyó todas las variables relacionadas con la Osteogénesis Imperfecta y el tratamiento con Pamidronato en estos niños, previamente validada para su aplicación en este estudio.

## **6. Materiales y equipos a utilizar**

- Historias Clínicas.
- Reportes Diagnósticos.
- Reportes de evaluación de la terapia.
- Para la recolección de los datos se recurrió también a los reportes de enfermería archivo del servicio de laboratorio y a las epicrisis.

## **Procedimiento**

El protocolo de administración del pamidronato fue recomendada por la Asociación de Osteogénesis Imperfecta del Perú, según el esquema

desarrollado en el “Shriners Hospital for Children” de Québec, Canadá a cargo del Dr. Francis Gloriux secundado por el Dr. Horacio Plotkin, como sigue:

**Paciente nuevo:**

Primer día. 0,5 mg/kg/día.

Segundo y tercer día: 1 mg/kg/día

**Paciente continuador:**

Durante los tres días: 1 mg/kg/día.

Varios de los niños ya habían recibido ciclos de pamidronato en otros establecimientos de salud, por lo cual eran continuadores.

Antes y después de cada ciclo de tratamiento se le tomaba una muestra de sangre para (hemoglobina, hematocrito, dosaje de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina) y un examen completo de orina

## **7. Procesamiento y Análisis Estadístico**

La información recuperada, fue ordenada y codificada para luego ser evacuada al sistema computarizado bajo el programa SPSS Word V-2007 y Excel V-2007, para lo literal y estructuración de las tablas y gráficas estadísticas. Para el procesamiento estadístico nos apoyamos en un software SPSS-15.0; para el análisis estadístico de los datos se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov, para verificar si los datos cumplen con la exigencia de la normalidad. Se recurrió al coeficiente de correlación de Pearson para comprobar si los datos antes y después del tratamiento estaban relacionados y la prueba de contraste mediante la T de Student (1 pareada), para valorar la

significación estadística de los cambios después del tratamiento.

Los valores normales de Laboratorio se obtuvieron del Manual de "The Harriet Lane Service Children's Medical and Surgical Center of the Johns Hopkins Hospital.

## **8. Consideraciones Éticas de la investigación**

Según las normas internacionales de revisión ética en los trabajos de investigación, el presente trabajo contó con la autorización de la Dirección del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión – Callao, además de la Jefatura del servicio de Pediatría..

En la presente tesis durante su desarrollo, se tuvo contacto con algunos niños con Osteogénesis Imperfecta , pero estos no fueron objeto de experimentación y se maneja documentos o instrumentos que se mantienen como historial de la patología y del tratamiento; sin embargo, cumplimos con lo referido sobre los aspectos éticos internacionales al respecto, y a las disposiciones legales de nuestro país relacionado a la investigación científica en pacientes hospitalizados y a lo que dispone el Colegio Médico del Perú

## RESULTADOS

Entre Julio de 2002 a Diciembre del 2008, ingresaron al estudio 22 historias clínicas de niños con diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta post criterios de Inclusión y criterios de Exclusión para su participación en este estudio de revisión.

**Tabla 1. EDAD DE LOS PACIENTES CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA QUE PRESENTARON EFECTOS DIVERSOS.**

n=22

HNDAC

EDAD (MESES)	Nº PACIENTES	EFECTOS ADV.	%
= < 11	00	NO	0.0
12 - 35	05	SI	22.73
36 – 95	08	SI	36.36
96 – 143	06	NO	27.27
144 -180	03	NO	13.64
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>		<b>100</b>

Datos obtenidos de la oficina de estadística del Hospital Nacional Daniel A. Carrión del Callao.

- La edad promedio (meses) de los pacientes que intervienen en el estudio fue de  $55 \pm 29.3$  meses (5.4 años) con extremos entre 4 a 180 meses.
- La edad de los niños que presentaron efectos adversos oscila entre 12 – 95 meses (1 – 8 años )

**Tabla 2 : SEXO DE LOS NIÑOS CON OTEOGÉNESIS IMPERFECTA Y PREDOMINIO DE LOS EFECTOS ADVERSOS**

n=22

HNDAC

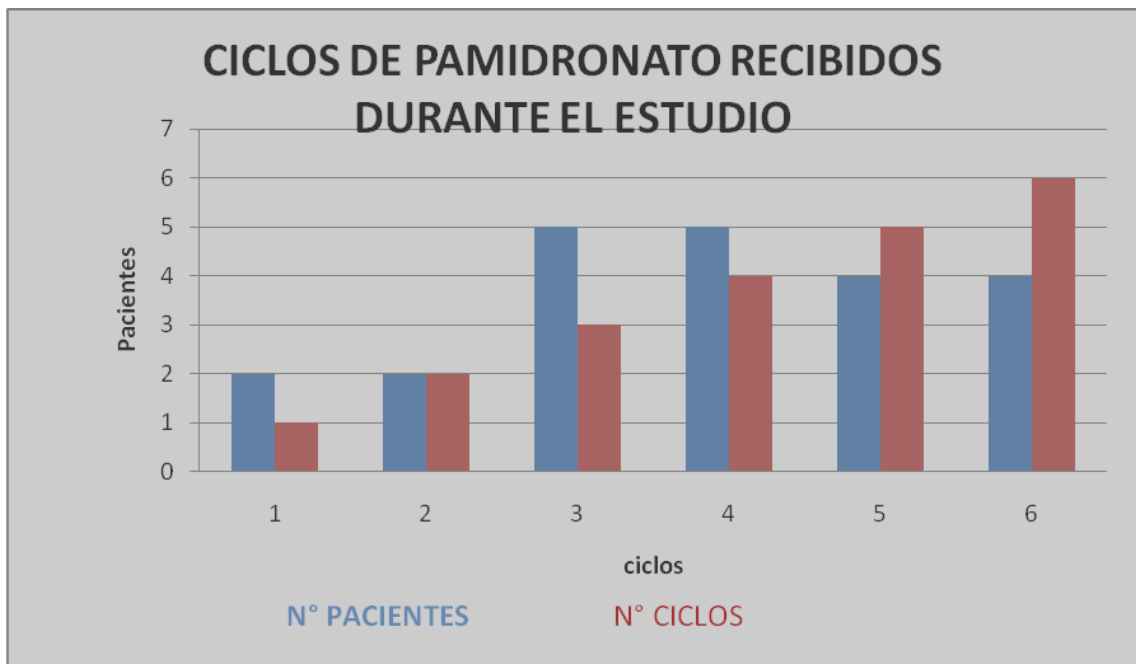
SEXO	N°PACIENTES	EFECTOS ADVERSOS		%
		SI	NO	
FEMENINO	08	05	03	22.73
MASCULINO	14	08	06	36.36
TOTAL	22	13	09	59.09

Datos obtenidos de la oficina de estadística del Hospital Nacional Daniel A. Carrión del Callao.

- El sexo masculino predominó no significativamente ( $p>0.05$ ) en una razón de 1.8/1, con relación al sexo femenino.
- Los efectos adversos predominaron en el sexo masculino con 8 pacientes que presentaron efectos adversos (36.36%).

**Gráfico 1**

**NUMERO DE CICLOS DE PAMIDRONATO Y EVIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS**



Durante el estudio de los 22 niños con Osteogénesis Imperfecta recibieron como mínimo 1 ciclo de Pamidronato (2 casos) y como máximo 6 ciclos (4 casos)

En total recibieron por paciente un promedio de 3.9 ciclos de tratamiento con Pamidronato.



**Tabla 3 : EVIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS SEGÚN EL NUMERO DE CICLOS DE PAMIDRONATO RECIBIDOS**

**HNDAC**

<b>Efectos adversos</b>	<b>NUMERO DE CICLOS</b>					
	<b>1°</b>	<b>2°</b>	<b>3°</b>	<b>4°</b>	<b>5°</b>	<b>6°</b>
<b>Fiebre</b>	<b>6 ptes</b>	<b>1pcte</b>		<b>1pcte</b>		
<b>Vómitos</b>	<b>1 pcte</b>	<b>1 pcte</b>		<b>1pcte</b>		
<b>Cefalea</b>			<b>1 pcte</b>			
<b>Congestión nasal</b>	<b>1 pcte</b>					
<b>Hipocalcemia</b>			<b>5 ptes</b>			
<b>Hipofosfatemia</b>			<b>5 ptes</b>			
<b>Glucosuria</b>						<b>2ptes</b>
<b>Cel. Del tracto alto</b>						<b>2ptes</b>

- Los efectos adversos que se observaron tras la infusión del primer ciclo de Pamidronato fueron: fiebre , vómitos , congestión nasal en 8 pacientes.
- También se identificó hipocalcemia e hipofosfatemia en 5 pacientes que habían recibido 3 ciclos de Pamidronato.
- Se encontró glucosuria y células del tracto alto en 4 pacientes que habían recibido 6 ciclos de pamidronato .

## CAMBIOS BIOQUIMICOS QUE GENERARON EFECTOS ADVERSOS

**Tabla 4: Valores iniciales de fosfatasa alcalina en niños con Osteogénesis Imperfecta (2002 – 2008)**

n=22		HNDAC	
Fosfatasa Alcalina (U/L)	n	%	Promedio de FA
< 100	0	--	643 U /L
100 – 420	2	9.09	
> 420	20	90.91	
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	

Datos Obtenidos del Laboratorio central del HNDAC

- Al iniciar la investigación se valoró la fosfatasa alcalina en toda la población en estudio ; de ellos, 20 tenían valores de fosfatasa alcalina por encima de lo normal para su edad, lo que nos orienta a un incremento de la remodelación ósea.

**Tabla 5: Valores de Fosfatasa Alcalina después del tratamiento-**

Fosfatasa Alcalina (U/L)	n	%	Promedio de FA
< 100	0	--	628 U /L
100 – 420	6	27.27	
> 420	16	72.73	
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	

Después del tratamiento con Pamidronato observamos que el valor de Fosfatasa Alcalina de los 22 pacientes estudiados 16 tenían FA por encima de los valores normales .

**Tabla 6. Valores iniciales de calcio sérico de los niños con Osteogénesis Imperfecta (2002 – 2008)**

<b>n=22</b>		<b>HNDAC</b>	
<b>Calcio sérico (mg/dl)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Promedio</b>
<b>&lt; 8</b>	<b>02</b>	<b>9.09</b>	<b>9.20mg/dl</b>
<b>8 – 10.5</b>	<b>17</b>	<b>77.27</b>	
<b>&gt; 10.5</b>	<b>03</b>	<b>13.64</b>	
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	

Datos Obtenidos del Laboratorio central del HNDAC

- De los 22 pacientes que ingresaron al estudio, 17 casos tenían valores de calcio sérico normal , 03 niños tenían hipercalcemia asintomática y 02 tuvieron valores de calcio por debajo del valor normal, también eran asintomáticos había recibido 2 ciclos de pamidronato antes de ingresar al estudio.

**Tabla 7 . Valores de calcio después del tratamiento con Pamidronato**

<b>Calcio sérico (mg/dl)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Promedio</b>
<b>&lt; 8</b>	<b>05</b>	<b>22.73</b>	<b>8.66mg/dl</b>
<b>8 – 10.5</b>	<b>17</b>	<b>77.27</b>	
<b>&gt; 10.5</b>	<b>00</b>	<b>0.00</b>	
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	

Después del tratamiento con Pamidronato 17 pacientes tenían valores de calcio sérico dentro de lo normal , 5 niños tenían hipocalcemia asintomática

**Tabla 8. Valores iniciales de fósforo sérico de los niños con Osteogénesis Imperfecta (2002 – 2008)**

**N = 22**

**HNDAC**

<b>Fósforo Sérico (mg/dl)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Promedio</b>
<b>&lt; 3.2</b>	<b>02</b>	<b>9.09</b>	<b>4.45mg/dl</b>
<b>3.2 – 6.3</b>	<b>17</b>	<b>77.28</b>	
<b>&gt; 6.3</b>	<b>03</b>	<b>13.63</b>	
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	

Datos Obtenidos del Laboratorio central del HNDAC

- De los 22 pacientes en estudio , 17 tenían valores de fósforo sérico normal para su edad; 2 pacientes tenían un valor de fósforo sérico por debajo de lo normal asintomáticos y eran los mismos que presentaban alterado los valores de calcio; 3 pacientes tenían un valor de fósforo sérico por encima de lo normal y se encontraban asintomáticos .

**Tabla 9 : Valores de fosforo sérico después del tratamiento .**

<b>Fósforo Sérico (mg/dl)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Promedio</b>
<b>&lt; 3.2</b>	<b>05</b>	<b>22.73</b>	<b>3.90mg/dl</b>
<b>3.2 – 6.3</b>	<b>16</b>	<b>72.73</b>	
<b>&gt; 6.3</b>	<b>01</b>	<b>4.54</b>	
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	

- Después del tratamiento con Pamidronato de los 22 pacientes , 16 tenían valores de fósforo sérico dentro de lo normal , 5 niños tenían hipofosfatemia y 1 caso de hiperfosfatemia.

**Tabla 10. Valores iniciales de la hemoglobina en niños con Osteogénesis Imperfecta (2002 – 2008)**

Hemoglobina (mg/dl)	Hto %	n	%	Promedio Hb	Promedio Hto
< 11.5	<33	16	72.73	10.75mg/dl	32.25%
11.5 o más	>35	6	27.27		
<b>Total</b>		<b>22</b>	<b>100</b>		

- A la admisión, se valoró la hemoglobina, observándose que 16 niños , tenían valores por debajo de lo normal para su edad, de igual manera el hematocrito por debajo del 33% en la mayoría de los pacientes .

**Tabla 11: Valores de hemoglobina y hematocrito después del tratamiento**

Hemoglobina (mg/dl)	Hto %	n	%	Promedio Hb	Promedio Hto
< 11.5	<33	18	81.82	10.38mg/dl	31.10%
11.5 o más	>35	4	18.26		
<b>Total</b>		<b>22</b>	<b>100</b>		

Después del tratamiento con Pamidronato se observo en 18 niños valores de hemoglobina por debajo de lo normal para su edad y hematocrito por debajo del 33%.

**Tabla 12. Valores medidos antes y después del dosaje de Fosfatasa Alcalina, Calcio, Fósforo, hematocrito y hemoglobina en los niños con Osteogénesis Imperfecta (2002 – 2008)**

**n=22**

**HNDAC**

<b>Variables Par</b>	<b>Media</b>	<b>N° de Pacientes</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Error Est. Media</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Fosfatasa Alcalina, antes</b>	<b>643</b>	<b>22</b>	<b>216.7</b>	<b>62.55</b>	<b>0.845</b>
<b>Fosfatasa Alcalina, después</b>	<b>628</b>	<b>22</b>	<b>319.0</b>	<b>92.08</b>	
<b>Calcio, antes</b>	<b>9.20</b>	<b>22</b>	<b>1.44</b>	<b>0.2</b>	<b>0.024</b>
<b>Calcio, después</b>	<b>8.66</b>	<b>22</b>	<b>1.20</b>	<b>0.16</b>	
<b>Fósforo, antes</b>	<b>4.45</b>	<b>22</b>	<b>1.29</b>	<b>0.19</b>	<b>0.001</b>
<b>Fósforo, después</b>	<b>3.90</b>	<b>22</b>	<b>1.12</b>	<b>0.17</b>	
<b>Hematocrito, antes</b>	<b>32.25</b>	<b>22</b>	<b>3.54</b>	<b>0.75</b>	<b>0.006</b>
<b>Hematocrito, después</b>	<b>31.10</b>	<b>22</b>	<b>3.65</b>	<b>0.78</b>	
<b>Hemoglobina, antes</b>	<b>10.75</b>	<b>22</b>	<b>1.17</b>	<b>0.26</b>	<b>0.007</b>
<b>Hemoglobina, después</b>	<b>10.38</b>	<b>22</b>	<b>1.23</b>	<b>0.27</b>	

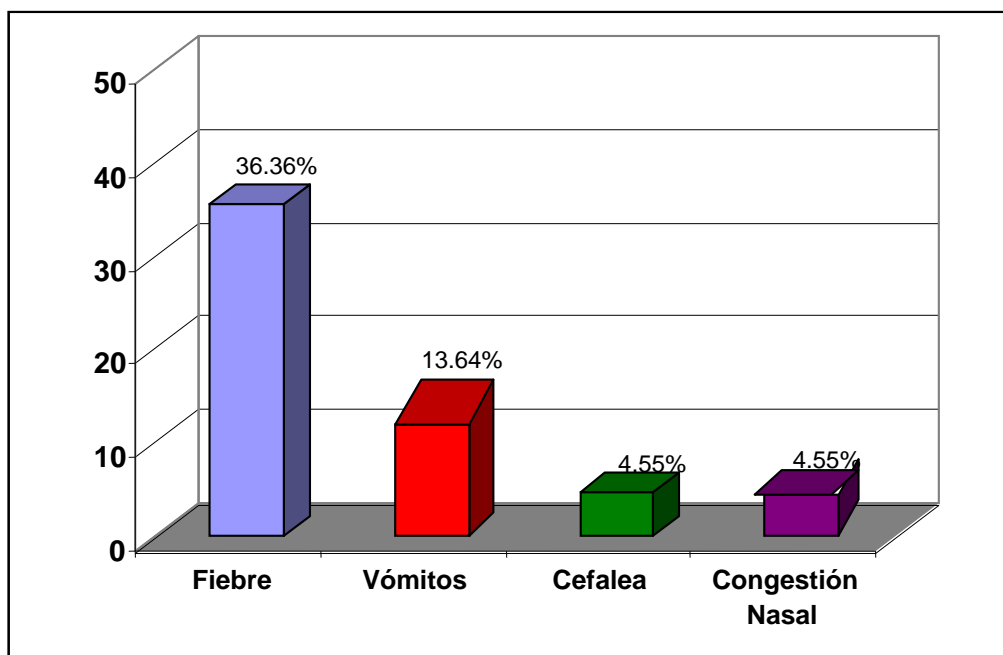
**Análisis estadístico descriptivo, mediante la T de Student (t pareada).**

- Se logró dosar niveles de fosfatasa alcalina antes y después del tratamiento con pamidronato, en los 22 pacientes, observándose que el promedio medido antes del tratamiento fue de 643 U/L y luego del tratamiento 628 U/L. Aplicando el Test de Student comprobamos que la disminución no fue significativa ( $p=0.845$ ), Ambos valores de la fosfatasa alcalina están por encima de los valores normales.
- De igual manera se logró el dosaje de calcio sérico antes y después del tratamiento con pamidronato en los 22 pacientes. el promedio antes del tratamiento fue de 9.20 mg/dL y luego del tratamiento 8.66 mg/dL. La disminución fue significativa mediante la T de Students ( $p=0.024$ ).
- El promedio medido de fósforo sérico en los 22 pacientes, antes del tratamiento fue de 4.45 mg/dL y luego del tratamiento 3.90 mg/dL; esta disminución también fue altamente significativa estadísticamente ( $p=0.001$ ).
- Se valoró el hematocrito en los 22 niños en estudio, siendo el valor antes del tratamiento de 32.25% y luego del tratamiento 31.10%. Esta disminución también fue significativa ( $p=0.006$ ).
- Debemos añadir que ambos promedios están por debajo de los valores normales para la edad de los pacientes.

- También se valoró la hemoglobina en los 22 pacientes, observándose antes del tratamiento un promedio 10.75 mg/dL y después 10.38 mg/dL. La disminución fue significativa por el mismo procedimiento estadístico ( $p=0.007$ ). Estos promedios también están por debajo del promedio esperado para sus edades.



**Figura 2**  
**Efectos adversos clínicos presentados durante los ciclos**  
**de tratamiento con Pamidronato en niños con**  
**Osteogénesis Imperfecta (2002 – 2008)**

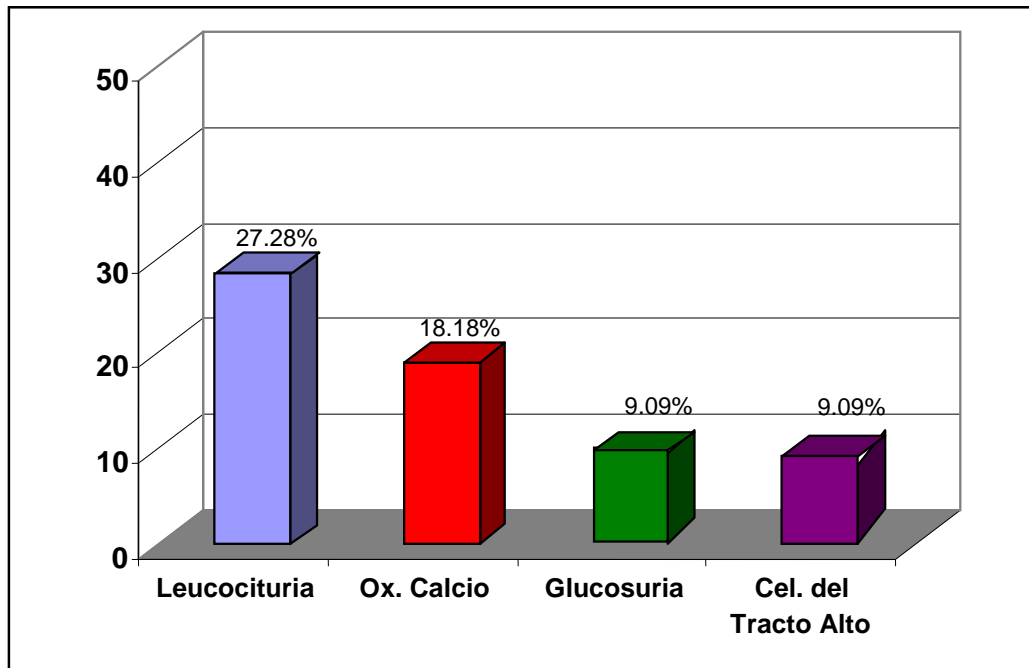


- Durante los 85 ciclos de pamidronato administrados en los 22 niños en estudio el efecto adverso presentado con mayor frecuencia fue la fiebre en 08 casos (36.36%), vómitos en 03 casos (13.64%), cefalea en 01 niño (4.75%) y un caso de congestión nasal (4.75%).



**Figura 3**

**Resultados de los exámenes de orina durante los ciclos de tratamiento con Pamidronato en niños con Osteogénesis Imperfecta**



- Se realizó un examen de orina completo a los 22 pacientes antes de iniciar el tratamiento, y los hallazgos fueron: Leucocituria en 6 casos (27.28%); Cristales de oxalato de calcio, en 4 casos (18.18%); Glucosuria en 2 casos (9.09%) y Células del tracto alto en 02 casos (9.09%).

- Los pacientes que presentaron glucosuria y aquellos que presentaron células del tracto alto, ya estaban recibiendo el sexto ciclo de tratamiento.
- No se realizaron exámenes de orina post tratamiento ni se realizó seguimiento en estos pacientes.

## DISCUSIÓN

Actualmente en nuestro País se desconoce la verdadera incidencia de Osteogénesis Imperfecta, La presente investigación se realizó en una población de niños con edades que oscilan entre 4 meses a 15 años de edad, que a través de 6 años fueron enviados por la Asociación de Osteogénesis Imperfecta del Perú para recibir tratamiento con Pamidronato en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión. No constituye un estudio nacional sin embargo los pacientes procedían en parte, de diferentes departamentos del Perú.

El 1ro. de octubre de 1993 por iniciativa de un grupo de padres cuyos niños padecían Osteogénesis Imperfecta , deciden Fundar la Asociación de Osteogénesis Imperfecta en el Perú ,que contaban inicialmente con 35 integrantes en total entre ellos 9 niños entre las edades de 3 meses y 18 años.

Un gran porcentaje de niños con Osteogénesis Imperfecta tienen una alteración de la producción de colágeno tipo I, con una baja densidad y contenido mineral óseo ,una remodelación ósea incrementada lo que les predispone a fracturas frecuentes por la fragilidad ósea con la que cursan , deformidades ,dolor óseo y talla baja en la mayoría de casos..<sup>1,2,3,5,8,9</sup>

**GLORIEUX , BISHOP, PLOTKIN<sup>18</sup>** mencionan en su estudio de 30 niños estos presentaban antes del tratamiento concentraciones séricas normales de calcio y fósforo. Luego de cada ciclo de infusión, se registraron reducciones transitorias (2-4 semanas) de la calcemia (promedio: 12%) y la fosfatemia (23%). En el transcurso de un lapso de 3 a 4 meses, hubo disminuciones más sostenidas de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (14%), calciuria (66%) y excreción urinaria de N-telopéptido de colágeno de tipo I (43%). Durante el tratamiento, destacan, se observaron reducciones constantes de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (13% anual;  $p < 0.001$ ) y excreción urinaria de N-telopéptido de colágeno tipo I (26% anual;  $p < 0.001$ ).

la temperatura corporal aumentó en el segundo día del ciclo de infusión, lo cual se acompañó en algunos casos de lumbalgia y dolor de los miembros; esta «reacción de la fase aguda» pudo ser controlada con de acetaminofeno y no reapareció en ciclos posteriores.<sup>18</sup>

**Aström E, Jorulf H, Söderhäll S<sup>4</sup>** : Estudiaron a 11 lactantes , antes del tratamiento, 5 lactantes presentaron un leve incremento de los valores del Ca sérico de 2.62-2.72 mmol/l (normal 2.2-2.6). De éstos, 3 tenían una disminución compensatoria de los niveles de PTH de 4.4-6.2 ng/l (normal 10-65). En los días posteriores a la infusión de PD, los niveles séricos de Ca descendieron en 5 de 11 pacientes, por lo general a valores dentro del rango normal. Este descenso se normalizó, en su mayoría, dentro de los 7 días. Los niveles de PTH aumentaron en forma gradual, pero se mantuvieron dentro del rango normal. Los valores séricos de los marcadores de recambio óseo disminuyeron, lo cual indica la reducción en esta actividad.

Cinco lactantes tuvieron un pequeño episodio de fiebre luego de la primera infusión de PD. No se hallaron alteraciones respiratorias ni hiperfosfatemia.<sup>4</sup>

**E. Barrios Gonzales, V. Garcia** <sup>14</sup> Estudiaron 6 pacientes , en 3 casos se observaron efectos adversos en un paciente fiebre ,en otro hipofosfatemia sintomática con dolores óseos y musculares y en el tercero hipofosfatemia e hipocalcemia<sup>14</sup> .

**Plotkin y Col.**<sup>24</sup> Informaron que el análisis de los primeros treinta pacientes mayores de tres años de edad que recibieron tratamiento con pamidronato <sup>47</sup>, mostró que la densidad mineral ósea aumentó  $41.9 \pm 29\%$  por año y, lo que es más importante, la desviación del valor normal (puntaje Z), aumentó de  $-5.3 \pm 1.2$  a  $-3.4 \pm 1.5$ . El grosor cortical de los huesos metacarpianos aumentó, así como la altura de los cuerpos vertebrales. Todos los pacientes tratados refirieron sustancial mejoría del dolor y aumento de la energía.

Los efectos adversos que observaron durante el tratamiento con pamidronato en lactantes y niños a corto término, fueron de una fase de reacción durante la primera infusión, con fiebre y mialgia , también mostraron cierto grado de hipocalcemia.<sup>25</sup>

El efecto adverso más frecuente reportado en nuestra investigación es la fiebre, por lo general al inicio del tratamiento (8 casos). Según la

literatura el acetaminofen es suficiente para el control de la fiebre en estos casos y que no debe ser motivo para suspender el tratamiento.

Según la literatura los bifosfonatos tienen una vida media larga y se acumulan en el hueso, existiendo el riesgo de efectos desfavorables a largo plazo, especialmente a nivel del crecimiento lineal óseo de los niños. en el estudio informado por **Bembi y Col.**,<sup>8</sup> el crecimiento lineal no fue afectado, pero la muestra era pequeña.<sup>5</sup> Queda todavía por demostrar con megaestudios y rigurosos los efectos adversos a largo plazo.

En nuestra investigación los 22 pacientes en estudio presentaban valores de fosfatasa alcalina elevadas para su edad lo que evidencia una elevada actividad formadora de hueso (actividad osteoblástica). Su disminución luego del tratamiento con pamidronato no fue significativo en el presente trabajo, debido a que esta enzima no es un marcador de la resorción ósea (actividad osteoclástica). El pamidronato disminuye la resorción ósea directa o indirectamente al inhibir el reclutamiento y la actividad de los osteoclastos y al acortar su supervivencia (apoptosis). El mejor marcador de la actividad osteoclastica es el N telopéptido cruzado urinario.<sup>54</sup> Que no fue realizado en nuestros pacientes .

Luego de la administración de pamidronato se observó una disminución significativa de los valores de calcio sérico; en 2 casos se reportaron hipocalcemia transitoria asintomática . Nuestros hallazgos al respecto, concuerdan con lo reportado por la literatura.<sup>10,12,55</sup>Por lo cual



todos estos pacientes recibieron un suplemento de calcio y vitamina D al igual que en otros estudios.<sup>8,10,18,56</sup> El hueso constituye una fuente importante de calcio en el organismo, que se mantiene estable a través del equilibrio entre resorción y formación de hueso. La inhibición de los osteoclastos por el pamidronato causa una disminución de la resorción ósea y en consecuencia una disminución de la concentración plasmática de calcio. Este efecto ha sido utilizado en forma exitosa en el control de la hipercalcemia infantil sin mayores efectos secundarios.<sup>10,30</sup>

Los valores de fósforo sérico también sufrieron una disminución significativa luego del tratamiento. En la literatura no se ha estudiado ni reportado variaciones del fósforo sérico durante el tratamiento con pamidronato. El fósforo junto con el calcio forman parte del hueso y está presente en todos los alimentos, por lo cual no requiere ser suplementado. Sin embargo, es conocido que la vitamina D estimula la absorción de fosfato, efecto que precede a su acción sobre el transporte de calcio.<sup>10</sup>

Un hallazgo importante no reportado por la literatura es el efecto del pamidronato sobre las concentraciones séricas del hematocrito y hemoglobina, de 22 pacientes en quienes se les cuantificó la hemoglobina al ingresar al estudio, 16 tenían valores de hemoglobina menores de 11.5mg/dl, luego de la administración de pamidronato hubo una disminución significativa, tanto en la hemoglobina como en el hematocrito, lo cual podría indicar algún efecto directo sobre los eritrocitos o algún otro

mecanismo. Se ha reportado que los bifosfonatos tienen diferentes efectos sobre algunas células, por ejemplo estimula la proliferación de células T durante la reacción febril aguda,<sup>50</sup> estimula la apoptosis de los osteoclastos y retrasa la apoptosis en los osteoblastos y osteocitos;<sup>3,42,43</sup> consideramos que se requieren estudios adicionales para explicar este fenómeno.

De 22 muestras de orina tomadas antes del tratamiento con pamidronato, se reportó 2 casos de glucosuria y 2 casos de presencia de células del trato alto, en ambos casos el paciente estaba recibiendo el 6to. Ciclo de tratamiento con pamidronato. No se reportó ningún caso de presencia de proteínas en orina. En la literatura se ha reportado algunos casos de síndrome nefrótico e insuficiencia renal luego de la administración de altas dosis de pamidronato y que podría estar asociado a un daño directo del podocito,<sup>13,14</sup> en nuestros pacientes no se realizó un estudio de la función renal ni se realizó un seguimiento posterior para confirmar la existencia de un daño renal.

Podríamos añadir, que mientras se desarrollan tratamientos para corregir la anormalidad genética, como por ejemplo el trasplante de médula ósea con células mesenquimales pluripotenciales, precursores de osteoblastos que están en fase experimental con muy buenas perspectivas se debe continuar el tratamiento con Bifosfonatos por ser altamente efectivos para mejorar la masa ósea, disminuir la frecuencia de

fracturas y mejorar la calidad de vida, aunque tengamos que observar la presencia de efectos adversos secundarios al consumo de este.

**P. Gutiérrez, M.A. Donoso, F. Jiménez, J.I. Parra, A. Aparicio** <sup>22</sup>:

Estudiaron 9 pacientes y observaron disminución transitoria de la calciuria con descenso de la calcemia. Disminución de la fosfatasa alcalina con normalización a lo largo del tratamiento; Fiebre y dolor muscular semejando un cuadro gripal al 2º día del 1º ciclo (7 niños), una hipocalcemia asintomática, diarrea autolimitada en el 1º ciclo (2 niños). No se han objetivado alteraciones hematológicas.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES.

- No existe un tratamiento definitivo, sin embargo existen evidencia actual suficiente en la literatura que sugiere que el uso de bifosfonatos (pamidronato de administración endovenoso ) mejora la calidad de vida en estos pacientes, aumentando la densidad mineral ósea, disminuyendo la frecuencia de fracturas, y el dolor óseo crónico.
- El grupo etario de 1 a 8 años de edad con Diagnóstico de Osteogénesis Imperfecta fueron los que presentaron efectos adversos .
- En esta patología los pacientes de sexo masculino fueron en quienes predominaron los efectos adversos.
- La mayoría de los pacientes presentaron después de la primera infusión de Pamidronato Efectos Adversos .
- Encontramos una disminución significativa de los valores de calcio y fósforo séricos y hemoglobina , mientras que los valores de fosfatasa alcalina , presento una disminución no significativa .
- El efecto adverso más frecuente es la fiebre generalmente al inicio del tratamiento y de fácil control con paracetamol, no siendo necesario discontinuar el tratamiento ,con lo que se confirma lo dicho por la literatura.
- La glucosuria y las células del tracto alto fueron hallazgos en en el examen de orina , de los pacientes con más de 5 ciclos de tratamiento.

## RECOMENDACIONES

- Existe un gran porcentaje de estos niños con Osteogénesis Imperfecta con niveles de hemoglobina bajos para su edad y después del tratamiento con Pamidronato este valor baja de forma significativa , por lo que sería recomendable realizar un estudio completo para determinar el tipo de anemia y administrar un suplemento de hierro.
- Se sugiere administrar suplementos de calcio y vitamina D con la finalidad de evitar hipocalcemia e hipofosfatemia sintomática en pacientes tratados con Pamidronato
- Se recomienda complementar al tratamiento con Pamidronato Terapia Física y rehabilitación , así como psicológica .
- Se recomienda realizar un seguimiento continuo de los niños en tratamiento con pamidronato, especialmente si reciben dosis altas o más de 6 ciclos, incluyendo en estos casos pruebas de función renal.
- Queda pendiente realizar otros estudios prospectivos, controlados y con mayor número de pacientes, para demostrar el efecto del Pamidronato sobre el crecimiento lineal a largo plazo .

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Alvaro Carvajal Montoya – Saylyn Iturriaga Ross** Osteogenesis Imperfecta (revision bibliográfica ) Rev . Médica de Costa Rica LXIV Vol (580) 161 – 165 2007 .
2. **Tau Cristina.** Tratamiento de Osteogénesis Imperfecta con Bisfosfonatos. Medicina (Bs.As.) 2007; Vol 67: 389-395.
3. **Gracia Bouthelier R, Gonzalez I.** Tratamiento de la Osteogénesis Imperfecta. Anales Españoles de Pediatría 2005; Vol. 56(4): 72-75.
4. **Astrom E. and Soderhall.** Intravenous Pamidronate treatment of Infants with Severe Osteogénesis Imperfecta. Archives of Disease in Childhood. 2007; Vol 92: 332-338.
5. **Viña AN, Morresi E.** Osteogénesis Imperfecta. [www.monografias.com](http://www.monografias.com); [amgalo@yahoo.com.ar](mailto:amgalo@yahoo.com.ar)
6. **Plotkin H, Glorieux F.** ¿Qué hay de Nuevo en Osteogénesis Imperfecta? Archivos Argentinos de Pediatría. 2007; Vol 99(2): 127-130
7. **Guillaume Chevrel Ocober** Osteogenesis imperfecta Orphanet Enciclopedia June 2004.Vol 3 (69)
8. **Smith R.** Severe Osteogenesis imperfecta : New Therapeutic Options ? BMJ 2007Vol 322 :63 -64
9. **Tau Cristina.** Tratamiento de Osteogénesis Imperfecta con Bisfosfonatos. Medicina (Bs.As.) Actualiz Osteol 2008 Vol 4: 22-29.
10. **Suskauer S. H And col 2003** Temperament and performans and children with Osteogénesis Imperfecta Pediatrics Vol 111 – 2

11. **Lino Preciado LE.** Efectos adversos del Tratamiento con Pamidronato en niños con Osteogénesis Imperfecta en el Perú. TE UNMSM (2002); 3
12. **Khosravi Shahi , Diaz Muñoz** Bifosfonatos en Oncología Rev. Anales de Medicina Interna 2005 Vol 22: 544 - 547
13. **Galich Maria** Bifosfonatos : Potenciales complicaciones del uso Prolongado. Actualizaciones en Osteología 2006 Vol 2: 125 -130
14. **E Barrios Gonzalez , V Garcia Nieto** Uso de Bifosfonato en la infancia BSCP Can Novedades en Pediatría 2005 Vol 29: 7 - 12
15. **Bellido T, Plotkin** Prevención de la Apoptosis de Osteocitos y Osteoblastos con Bifosfonatos :Via de sobrevivencia mediada por hemicanales de CX43 y La Activación De Quinasas Reguladas Por Señales Extracelulares , Independiente De La Transcriptasa Génica.Actualización de Osteologia 2006 Vol 2 :131 – 136
16. **Alfred A . Reszka** Mecanismos de Acción de los Bifosfonatos . Manual Práctico de Osteoporosis y Enfermedades del metabolismo mineral Cap33 Pag175 - 181
17. **N Saw and Bishop** Bisphosphonate Treatment of Bone Disease ADC CHILD 2005 Vol 90 : 494 – 499
18. **Glorieux , Bishop, Plotkin y col.** Administración Ciclica de Pamidronato en niños con Osteogénesis Imperfecta Severa .The New England Journal of Medicine 2006 Vol 339 : 947 - 952
19. **Primorac D, Rowe D and col.** Osteogénesis Imperfecta at the Beginning of bone and joint decade. Croatan Medical Journal. 2007; Vol 42(4): 393-415.
20. **Antoniazzi F, Mottes M, Frascini P, Brunelli PC, Tató L.** Osteogénesis imperfecta. Practical treatment guidelines. Paediatr Drugs 2005; Vol 2: 465-488.
21. **Bembi B, Parma A, and col.** Intravenous pamidronate treatment in

Osteogénesis Imperfecta. The Journal of Pediatrics. 2007; Vol. 131, Núm. 4

22. **P. Gutiérrez, M.A. Donoso, F. Jiménez, J.I. Parra, A. Aparicio** Tratamiento intravenoso con Pamidronato en niños con Osteogénesis Imperfecta Madrid 2005 Vol 15 358-362
23. **Chines A, Petersen DJ, Schranck FW.** Hipercalciuria in children severely affected with osteogénesis imperfecta. J. Pediatr 2006 Vol 119:51-57
24. **Plotkin H, Rauch F, and col.** Pamidronate treatment of severe Osteogénesis Imperfecta in children under 3 years of age. The Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism. 2005; Vol. 85, Núm. 5.
25. **Markowitz G, Appel G, and. Col.** Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. Journal of the American Society of Nephrology. 2006; Vol. 12, Núm. 6.
26. **Markowitz G, Fine P, D'Agati V.** Nephrotic Syndrome after treatment with pamidronate. American Journal of Kidney Diseases. 2004; Vol. 39, Núm. 5.
27. **Renton Joanne.** The effects of intravenous bisphosphonates on liver function paediatric patients. Archives of Disease in Childhood. 2007; Vol 86 (5).
28. **Banerjee I, Shortland G, Evans W.** Osteogénesis Imperfecta and Intravenous Pamidronate. Archives of Disease in Childhood, 2005 Vol 87: 559-563.
29. **Paterson C, Ogston S, Henry R.** Life expentancy in Osteogénesis Imperfecta. BMJ. 2006 ;Vol 312: 351.
30. **Glorieux F.** A disease of the Osteoblast. The Lancet. 2007; Vol: 358, supplement 1.



31. **Roldan E, Pasqualini T and Plantalech L.** Bisphosphonates In children with Osteogénesis Imperfecta may Improve bone mineraliation but not bone strength. *Journal of Pediatrics Endocrnology Metabolism.* 2005; Vol 12, 555-559.
32. **Horwitz E, Prockop D, and col.** Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe Osteogénesis Imperfecta. *Blood,* 2004; Vol. 97, Núm. 5
33. **Horwitz E, Gordon P and col.** Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with Osteogénesis Imperfecta: Implications for cell therapy of bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; Vol. 99, issue 13, 8932-8937..
34. **Lteif A, Zimmerman D.** Bisphosphonates for treatment of childhood hipercalcemia. *Pediatrics.* 2004; Vol.: 102, Num. 4, pp. 990-993.
35. **Arzoo Karo.** Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans- Cell Histiocytosis. *The New England Journal of Medicine.* 2005; Vol 345(3): 225
36. **Ciana Giovanni.** . Short-term effects of pamidronate in patients with Gaucher's Disease and Severe Skeletal Involvement. *The New England Journal of Medicine.* 2004;Vol 337(10): 712.
37. **Shaw N, Boivin C, Crabtree N.** Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis. *Archives of Disease in Childhood.* 2006; Vol 83: 143-145.
38. **Rodan G, Fleisch H.** Bisphosphonates: Mechanisms of action. *The Journal of Clinical Investigation.* 2005 (12): 2692-2696.
39. **Shaw NJ.** Bisphosphonates in Osteogénesis Imperfecta. *Archives of Disease in Childhood.* 2007; Vol 77: 91.
40. **Plotkin L, Weinstein R. and col.** Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *The Journal of Clinical*

Investigation. 2005; Vol. 104, Núm. 10, pp: 1363-1374.

41. **Plotkin L, Bellido T and col.** Los bisfosfonatos previenen la apoptosis de los osteocitos inducida in vitro por glucocorticoides. Diagnóstico. 2004; Vol. 8, Núm. 77.
42. **Rauch F, Travers R and. Col.** The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with Osteogénesis Imperfecta. The Journal of Clinical Investigation. 2005; Vol. 110, Núm. 9.
43. **Kunzmann V, Bauer E and col.** T-Cell Stimulation by Pamidronate. The New England Journal of Medicine. 2004;Vol 340(9): 737-738
44. **Haverbeke G, Pertile G, Claes C, Zeyen T.** Posterior uveitis: an Ander-recognized adverse effect of pamidronate: 2 case reports. Bull Soc Belge Ophthalmol 2005; Vol 290: 71-6.

**ANEXO**

## Test de Kolmogorov – Smirnov

	<b>F.Alc.1</b>	<b>F.Alc.2</b>	<b>CAL1</b>	<b>CAL2</b>	<b>Fosf.1</b>	<b>Fosf.2</b>	<b>HTO1</b>	<b>HTO2</b>	<b>HB1</b>	<b>HB2</b>
K.SmirnovZ	1.068	0.887	0.96	0.65	1.19	0.88	0.49	0.53	0.57	0.52
Sig. (2-tailed)	0.203	0.41	0.31	0.789	0.113	0.406	0.966	0.937	0.9	0.94

- Para comprobar si los datos reúnen los criterios de normalidad se realizó el test más riguroso de Kolmogorov-Smirnov, que demuestra que los datos se distribuyen normalmente.
- A todas las variables se les aplicó el coeficiente de correlación de Pearson, para confirmar si existe relación entre los pares de variables antes y después del tratamiento ( $p < 0.05$ ).
- Todas estas variables resultaron relacionadas, excepto la variable calcio donde hubo relación no significativa ( $p = 0.06$ ).

**Coeficiente de Correlación de Pearson**

**HNDAC**

	F.A.1	F.A.2	CAL1	CAL2	FOSF1	FOSF2	HTO1	HTO2	HB1	HB2
F.Alc.1 C.P	1.000	0.653	-	-	-	- 0.012	0.440	0.441	0.206	0.39
Sig		0.021	0.659	0.993	0.205	0.949	0.013	0.067	0.303	0.10
F.Alc.2 C.P	0.653	1.000	0.354	0.123	-	0.066	0.319	0.294	0.119	0.21
Sig	0.021		0.163	0.627	0.577	0.809	0.246	0.380	0.728	0.60
Ca1 C.P.	-	0.354	1.000	0.270	0.067	0.007	-	-	***	-
Sig	0.659	0.163		0.060	0.630	0.964	0.170	0.227	0.274	0.16
Ca2 C.P	-	0.123	0.270	1.000	-	0.089	-	-	***	-
Sig	0.993	0.627	0.060		0.941	0.557	0.331	0.341	0.492	0.31
Fosf.1 C.P	-	-	0.067	0.011	1.000	0.663	-	-	***	-
Sig	0.220	0.151	0.067	0.011		0.000	0.462	0.194	0.490	0.43
Fosf.2 C.P	-	0.066	0.007	0.089	0.663	1.000	-	-	***	-
Sig	0.012	0.066	0.007	0.089	0.663		0.734	0.989	0.890	0.94
HTO1 C.P.	0.440	0.319	-	-	-	- 0.062	1.000	0.884	0.982	0.87
Sig	0.043	0.246	0.170	0.331	0.462	0.734		0.000	0.000	0.00
HTO2 C.P	0.441	0.294	-	-	-	0.003	0.884	1.000	0.894	0.99
Sig	0.067	0.380	0.227	0.341	0.194	0.989	0.000		0.000	0.00
HB1 C.P	0.206	0.119	-	-	-	- 0.027	0.982	0.894	1.000	0.90
Sig	0.303	0.728	0.274	0.492	0.490	0.890	0.000	0.000		0.00
HB2 C.P	0.393	0.216	-	-	-	- 0.016	0.875	0.992	0.906	1.00
Sig	0.107	0.607	0.164	0.317	0.439	0.944	0.000	0.000	0.000	







*Esclerótica azulada*



*Dentinogénesis imperfecta caracterizada por dientes oscuros gris-amarillento*



Ficha de Datos

**“EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON PAMIDRONATO EN  
NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN EL  
HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN DEL CALLAO”**

VALIDACIÓN DEL REGISTRO INTEGRAL DE LOS NIÑOS CON  
OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA PERIODO (2002 -2008)

Apellidos y Nombres del validador : Dr. José Málaga Urreaga

Jefe del Departamento de Pediatría .

FECHA : 15 /11 del 2008

OBJETIVO DEL INSTRUMENTO : Registrar los efectos adversos ,  
manifestaciones clínicas y complicaciones del tratamiento con  
Pamidronato.

Filiación: .....

Fecha: .....

Edad ..... meses / años

Sexo: M ( ) ; F ( )

Lugar de nacimiento: .....

Fecha: .....

Procedencia: .....

Fecha de Ingreso: .....

Persona responsable: .....

**Anamnesis:**

Motivo de ingreso al servicio: .....

**Antecedentes Patológicos:**

Fecha de diagnóstico de OI: .....

Tipo de Osteogénesis Imperfecta: .....

Tratamiento recibido para la OI: .....

Número de fracturas hasta la fecha: .....

Hospitalizaciones: .....

Otras enfermedades asociadas: .....

**Características Clínicas:**

***Retención del crecimiento:***

Leve ( ) ; Moderado ( ) ; Severa ( )

***Estado Nutricional:***

Eutrófico ( ) ; Desnutrición aguda ( ) ;  
Desnutrición crónica ( )

**Ciclos de Pamidronato:**

Uno ( ) ; Dos ( ) ; Tres ( ) ; Cuatro ( )  
Cinco ( ) ; Seis ( )

**Dosaje:**

- **Valores iniciales de Fosfatasa Alcalina (UI)**

< 100 ( ) ; 100 – 420 ( ) ; > 420 ( )

- **Valores iniciales de Calcio Sérico (mg/dl)**

< 8 ( ) ; 8 – 10.5 ( ) ; > 10.5 ( )

- **Valores iniciales de Fósforo sérico (mg/dl)**

< 3.2 ( ) ; 3.2 – 6.3 ( ) ; > 6.3 ( )

- **Valores iniciales de Hemoglobina (mg/dl)**

< 11.5 ( ) ; 11.5 o más ( )

- **Valor antes y después del tratamiento y N° de ciclos**

- Fosfatasa alcalina antes: .....
- Fosfatasa alcalina después: .....
- Número de ciclos: .....

- Calcio antes: .....  
 Calcio después: .....  
 Número de ciclos: .....
  
- Fósforo antes: .....  
 Fósforo después: .....  
 Número de ciclos: .....
  
- Hematocrito antes: .....  
 Hematocrito después: .....  
 Número de ciclos: .....
  
- Hemoglobina antes: .....  
 Hemoglobina después: .....  
 Número de ciclos: .....

- **Efectos adversos presentados durante los ciclos de tratamiento**

Fiebre ( ) ; Vómito ( ) ; Cefalea ( )  
 Congestión nasal ( ) ; Otro (especificar): .....  
 Abandonó tratamiento: SI ( ) ; NO ( )

- **Resultados del examen de orina**

Normal ( ) ; Leucocituria ( ) ; Oxalato de calcio ( )  
 Glucosuria ( ) ; Células del tracto alto ( ) ;  
 Proteinuria ( ) ; Otros ( ) ; especificar: .....

**Observaciones:** .....  
 .....

**Fecha:** .....

FICHA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS REALIZADO POR LOS  
BACHILLERES : Corilloclla Curisinche Sheena y Morales Mucha Sintia

Autorización del Hospital Daniel Alcides Carrión .

.....

Firma

Nombres y Apellidos del validante

CMP: .....

Servicio: .....