El pamidronato sódico es un bifosfonato cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir la resorción ósea osteoclástica. *In vitro* se ha evidenciado que el fármaco se une a los cristales de hidroxiapatita del hueso inhibiendo su formación y disolución, mientras que *in vivo* esta inhibición de la resorción ósea osteoclástica es debida a esta unión del fármaco a la matriz mineral ósea. Asimismo, el pamidronato suprime el acceso de los precursores osteoclásticos al hueso y su posterior transformación en osteoclastos maduros. No obstante, su mecanismo de acción se relaciona principalmente con la unión directa del fármaco a los cristales de hidroxiapatita de la matriz ósea. En relación con su mecanismo de acción, se ha observado en estudios experimentales que el pamidronato inhibe la osteólisis inducida por un tumor cuando se administra antes o al efectuar la implantación de las células tumorales.

USO CLÍNICO

Su uso clínico ha sido estudiado en grupos reducidos de pacientes <18 años, por lo que los resultados son insuficientes y no se recomienda su uso. En la bibliografía se ha utilizado en <18 años en las siguientes situaciones (**E**: *off-label*):

- Osteoporosis y osteogénesis imperfecta.
- Osteopenia y osteoporosis en enfermedades neuromusculares con movilidad reducida.
- Osteoporosis en el contexto de displasias fibrosas óseas.
- Alteraciones osteolíticas y osteoescleróticas, como la osteomielitis esclerosante difusa de la mandíbula, el síndrome nodulosis-artropatía-osteólisis y el síndrome SAPHO.
- Osteonecrosis secundaria al tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.
- Osteoporosis secundaria a enteropatía crónica.
- Osteoporosis secundaria a la dermatomiositis.
- Osteoporosis secundaria a la talasemia mayor.
- Osteoporosis secundaria a la enfermedad de Menkes.
- Osteoporosis primaria de la infancia.
- Hipercalcemia aguda en el contexto de enfermedades oncológicas, intoxicación por vitamina D, pacientes con nutrición parenteral prolongada y síndrome de Williams-Beuren.
- Osteítis crónica no bacteriana.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La dosis del pamidronato en la edad pediátrica no está establecida.

Para la osteoporosis ha sido utilizado en las diferentes patologías a dosis de entre 0,5 y 1,5 mg/kg/dosis, en ciclos de 1 a 3 días de duración, con una frecuencia que oscila entre los 2 y los 4 meses. Ello supone una dosis de entre 3 y 12 mg/kg/año.

No obstante, en los pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta existe una mayor experiencia que en otras patologías, siendo la pauta más empleada la de 1 mg/kg/día durante 3 días cada 3 meses (12 mg/kg/año).

Para el tratamiento de la hipercalcemia aguda se ha empleado en las distintas patologías a dosis de 1

mg/kg/dosis, en ciclos de 1 a 2 días de duración.

Solo debe administrarse por vía intravenosa tras la dilución de la solución reconstituida. No debe nunca administrarse en forma de bolo. El vial del polvo debe ser reconstituido en 10 ml de agua para solución estéril. Una vez reconstituida la solución, debe diluirse en una solución para perfusión libre de calcio. La velocidad de perfusión no debe exceder los 60 mg/h y la concentración no debe exceder los 90 mg/250 ml. Para reducir el riesgo de reacciones locales, la cánula debe introducirse en una vena relativamente larga.

Insuficiencia renal:

No está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). Si existe insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 61-90 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min) no es preciso ajustar la dosis. Aun así, en estos pacientes el ritmo de perfusión no debe exceder los 90 mg/4 h.

Al igual que con otros bifosfonatos intravenosos, se recomienda monitorizar la función renal antes de cada dosis, por ejemplo, midiendo la creatinina sérica.

Insuficiencia hepática:

No hay datos publicados sobre el empleo del pamidronato en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no pueden darse recomendaciones al respecto.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al alendronato, a los bifosfonatos o a cualquier otro componente del producto.
- Durante el embarazo, el pamidronato puede suponer un riesgo para la homeostasis del calcio del feto o del recién nacido. Asimismo, en animales, el pamidronato produce durante la gestación alteraciones de la mineralización de los huesos largos. Se desconoce su riesgo potencial en humanos, por lo que no se administrará durante el embarazo.
- Durante la lactancia, se ha observado en estudios en animales que el pamidronato se excreta en la leche materna, por lo que no se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Por todo ello, la lactancia materna está contraindicada en mujeres tratadas con pamidronato.

PRECAUCIONES

Durante el tratamiento deben controlarse los iones en sangre, especialmente el calcio y el fósforo. Los controles del metabolismo fosfocálcico deben extremarse en pacientes que han sido intervenidos de la glándula tiroides, por el riesgo de hipoparatiroidismo asociado.

La experiencia de tratamiento con pamidronato en pacientes con hipercalcemia inducida por tumores es limitada, por lo que su uso clínico queda condicionado a la relación riesgo-beneficio.

En los pacientes con antecedentes de anemia, leucopenia o trombopenia deben realizarse controles de hemograma regulares.

Igualmente, durante el tratamiento deben realizarse balances hídricos, controlando la diuresis y el

peso de los pacientes. En este sentido, deben realizarse determinaciones periódicas de la función renal, con monitorización en sangre de la creatinina y del nitrógeno ureico (BUN) en pacientes con tratamiento prolongado con pamidronato, así como en aquellos casos de insuficiencia renal previa o de patologías asociadas que predispongan a la insuficiencia renal (como la hipercalcemia inducida por tumores). Si durante el tratamiento se objetivara un deterioro de la función renal, este debe suspenderse. Se recomienda que los pacientes se hidraten adecuadamente durante el tratamiento, evitando la hiperhidratación.

Debido al riesgo de osteonecrosis de mandíbula, generalmente asociada con extracciones locales o infecciones locales en pacientes con factores de riesgo (neoplasias, tratamiento con quimioterapia, radioterapia o corticoides e higiene bucal deficiente), deben evitarse durante el tratamiento los procedimientos dentales invasivos.

EFECTOS SECUNDARIOS

Estimación de frecuencias:

- Muy frecuentes (>1/10).
- Frecuentes (>1/100, <1/10).
- Poco frecuentes (>1/1000, <1/100).
- Raros (>1/10000, <1/1000).
- Muy raros (<1/10 000), incluyendo casos aislados.

Las reacciones adversas son leves y transitorias. Los más frecuentes son la fiebre y los síntomas seudogripales. La fiebre ocurre en las primeras 48 horas de la primera dosis y suele ceder en 24 horas. Los síntomas seudogripales también están en relación con la primera perfusión del fármaco. También es frecuente la inflamación de los tejidos blandos circundantes al sitio de la inyección.

Por su parte, la hipocalcemia sintomática es muy rara.

Por órganos y sistemas, los efectos adversos descritos son los siguientes:

- **Alteraciones generales y del lugar de administración.** Muy frecuentes: fiebre y síntomas seudogripales acompañados de malestar, rigidez, fatiga y rubefacción. Frecuentes: reacciones en el lugar de la perfusión, como dolor, *rash*, inflamación, induración, flebitis, tromboflebitis y dolor corporal general.
- **Trastornos gastrointestinales.** Frecuentes: náuseas y vómitos. Poco frecuentes: dolor abdominal, anorexia, diarrea, estreñimiento y dispepsia. Muy raros: gastritis.
- **Trastornos del sistema nervioso.** Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: agitación, estado de confusión, mareo, insomnio, somnolencia y letargia. Muy raros: convulsiones, alucinaciones visuales e hipocalcemia sintomática (parestesia, tetania, calambres musculares).
- **Trastornos oculares.** Poco frecuentes: uveítis, escleritis, epiescleritis y conjuntivitis. Muy raros: xantopsia e inflamación orbitaria.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Poco frecuentes: *rash* y prurito.
- **Trastornos musculoesqueléticos.** Frecuentes: dolor óseo, artralgias y mialgias. Poco frecuentes: calambres. Raros: osteonecrosis, especialmente del maxilar.
- **Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático.** Frecuentes: linfopenia. Poco frecuentes: anemia y leucopenia. Muy raras: trombocitopenia.

- **Alteraciones del sistema inmune.** Poco frecuentes: hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas, broncoespasmo, disnea y edema angioneurótico. Muy raras: *shock* anafiláctico, reactivación del herpes simple y herpes zóster.
- **Alteraciones del metabolismo y nutrición.** Muy frecuentes: hipocalcemia e hipofosfatemia. Frecuentes: hipomagnesemia. Poco frecuentes: hiperpotasemia, hipopotasemia e hipernatremia.
- **Alteraciones cardiovasculares.** Poco frecuentes: hipertensión arterial. Muy raras: hipotensión y agravamiento de enfermedades cardiacas subyacentes.
- **Alteraciones renales y urinarias.** Raras: glomeruloesclerosis segmentaria focalizada, incluida la variante colapsante, síndrome nefrótico, alteraciones del túbulo renal, glomerulonefropatía y nefritis tubulointersticial. Muy raras: deterioro de la función renal en pacientes con patología renal previa o con mieloma múltiple, hematuria e insuficiencia renal aguda.
- **Pruebas de laboratorio.** Muy raros: alteración de la función hepática, elevación de la creatinina y de la urea sanguínea.

Sobredosificación: en el caso de que se produzca los pacientes deben ser monitorizados. En caso de que se produzca una hipocalcemia sintomática debe administrarse una perfusión de gluconato cálcico. No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con pamidronato.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No debe utilizarse el pamidronato de forma concomitante con otros bifosfonatos ni con otros fármacos antihipercalcémicos, debido al riesgo de producir una hipocalcemia grave.
- Se debe emplear con precaución cuando se asocia a otros fármacos nefrotóxicos. En el caso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), al margen de su toxicidad renal, pueden incrementar el riesgo de úlcera gastroduodenal.
- No se han observado interacciones con agentes quimioterápicos.
- La asociación de pamidronato con calcitonina para el tratamiento de la hipercalcemia grave tiene un efecto sinérgico, con disminución rápida de los niveles de calcemia.
- El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede disminuir el efecto terapéutico de los bifosfonatos.
- Debido a que el pamidronato se une a los huesos, podría interferir con las imágenes obtenidas en las gammagrafías óseas.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes (evitar en caso de anafilaxia a dichos componentes): manitol (E 4210) y ácido fosfórico (E 338).

Incompatibilidades: el pamidronato puede formar complejos con cationes divalentes, por lo que no debe emplearse en soluciones que contengan calcio. Las soluciones de pamidronato sódico no son solubles en soluciones nutricionales lipofílicas.

Periodo de validez: antes de su reconstitución, es de 2 años. Tras su reconstitución debe emplearse inmediatamente. En caso de no ser así, las condiciones y el tiempo de conservación son

responsabilidad del usuario, pero no deberían superar las 24 horas a una temperatura de 2-8 °C.

Conservación: no conservar por encima de los 30 °C. Las soluciones reconstituidas son estables durante 24 horas a una temperatura de 2-8 °C. Las porciones no utilizadas deben ser rechazadas.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 11/01/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- Allington N, Vivegnis D, Gerard P. Cyclic administration of pamidronate to treat osteoporosis in children with cerebral palsy or a neuromuscular disorder: a clinical study. Acta Orthop Belg. 2005;71(1):91-97.
- Al-Mayouf SM, Madi SM, Bin-Abbas BS. Cyclic intravenous pamidronate treatment in children with nodulosis, arthropathy and osteolysis syndrome. Ann Rheum Dis. 2006;65(12):1672-1673.
- Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, *et al*. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008;21(1):63-72.
- Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, *et al*. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 2010;52(9):837-842.
- Bryowsky JJ, Bugnitz MC, Hak EB. Pamidronate treatment for hypercalcemia in an infant receiving parenteral nutrition. Pharmacotherapy. 2004;24(7):939-944.
- Compeyrot-Lacassagne S, Rosenberg AM, Babyn P, *et al*. Pamidronate treatment of chronic noninfectious inflammatory lesions of the mandible in children. J Rheumatol. 2007;34(7):1585-1589.
- Gurkan F, Davutoglu M, Bosnak M, *et al*. Pamidronate treatment in acute vitamin D intoxication. J Endocrinol Invest. 2004;27(7):680-682.
- Howe W, Davis E, Valentine J. Pamidronate improves pain, wellbeing, fracture rate and bone density in 14 children and adolescents with chronic neurological conditions. Dev Neurorehabil. 2010;13(1):31-36.
- Kanumakala S, Boneh A, Zacharin M. Pamidronate treatment improves bone mineral density in children with Menkes disease. J Inherit Metab Dis. 2002;25(5):391-398.
- Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG, *et al*. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. Rheumatology (Oxford). 2004;43(10):1246-1251.
- Kos M, Luczak K, Godzinski J, *et al*. Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. J Craniomaxillofac Surg. 2004;32(1):10-15.
- Kotecha RS, Powers N, Lee SJ, *et al*. Use of bisphosphonates for the treatment of osteonecrosis as a complication of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Pediatr Blood Cancer. 2010;54(7):934-940.
- Lala R, Matarazzo P, Bertelloni S, *et al*. Pamidronate treatment of bone fibrous dysplasia in nine children with McCune-Albright syndrome. Acta Paediatr. 2000;89(2):188-193.
- Land C, Rauch F, Montpetit K, *et al*. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional

abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr. 2006;148(4):456-460.
- Land C, Rauch F, Munns CF, *et al*. Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate treatment. Bone. 2006;39(4):901-906.
- Leblicq C, Laverdière C, Décarie JC, *et al*. Effectiveness of pamidronate as treatment of symptomatic osteonecrosis occurring in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(5):741-747.
- Marco Puche A, Calvo Penades I, López Montesinos B. Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(1):135-140.
- Matarazzo P, Lala R, Masi G, *et al*. Pamidronate treatment in bone fibrous dysplasia in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15 Suppl 3:929-937.
- Pamidronate Disodium. Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. Disponible en: www.fda.gov/
- Pastore S, Londero M, Barbieri F, *et al*. Treatment with pamidronate for osteoporosis complicating long-term intestinal failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(5):615-618.
- Plotkin H, Coughlin S, Kreikemeier R, *et al*. Low doses of pamidronate to treat osteopenia in children with severe cerebral palsy: a pilot study. Dev Med Child Neurol. 2006;48(9):709-712.
- Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, *et al*. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(10):4569-4575.
- Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F, *et al*. Successful results of pamidronate treatment in children with osteogenesis imperfecta with emphasis on the interpretation of bone mineral density for local standards. J Pediatr Orthop. 2008;28(4):483-487.
- Roderick M, Shah R, Finn A, *et al*. Efficacy of pamidronate therapy in children with chronic non-bacterial osteitis: disease activity assessment by whole body magnetic resonance imaging. Rheumatology (Oxford). 2014;53(11):1973-1976.
- Salehpour S, Tavakkoli S. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010;23(1-2):73-80.
- Sangun O, Dundar BN, Erdogan E. Severe hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with pamidronate infusion therapy. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011;24(1-2):69-70.
- Schmid I, Stachel D, Schön C, *et al*. Pamidronate and calcitonin as therapy of acute cancer-related hypercalcemia in children. Klin Padiatr. 2001;213(1):30-34.
- Skordis N, Ioannou YS, Kyriakou A, *et al*. Effect of bisphosphonate treatment on bone mineral density in patients with thalassaemia major. Pediatr Endocrinol Rev. 2008;6 Suppl 1:144-148.
- Sumník Z, Land C, Rieger-Wettengl G, *et al*. Effect of pamidronate treatment on vertebral deformity in children with primary osteoporosis. A pilot study using radiographic morphometry. Horm Res. 2004;61(3):137-142.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021. Disponible en: www.uptodate.com
- Vallo A, Rodríguez-Leyva F, Rodríguez Soriano J. Osteogenesis imperfecta: anthropometric, skeletal and mineral metabolic effects of long-term intravenous pamidronate therapy. Acta Paediatr. 2006;95(3):332-339.
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 16.ª edición. España: Adis; 2011.

- Wagner S, Poirot I, Vuillerot C, *et al*. Tolerance and effectiveness on pain control of Pamidronate® intravenous infusions in children with neuromuscular disorders. Ann Phys Rehabil Med. 2011;54(6):348-358.
- Young G, Shende A. Use of pamidronate in the management of acute cancer-related hypercalcemia in children. Med Pediatr Oncol. 1998;30(2):117-121.

Fecha de actualización: enero de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).