

Controversia en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal

Controversy about the use of bisphosphonates in patients with kidney disease

CÉSAR AUGUSTO RESTREPO, GILBERTO MANJARRÉS • MANIZALES

Resumen

Los bifosfonatos son medicamentos antireabsortivos gracias a su capacidad de alterar las funciones de los osteoclastos, en los que llegan también a inducir apoptosis. Otros beneficios terapéuticos de estos medicamentos son su acción antiinflamatoria e inhibidora de la formación de placas arterioscleróticas. Clásicamente la presencia de alteraciones en la función renal ha sido una contraindicación para su uso, pero evidencia reciente ha demostrado que con adecuado ajuste de su dosis, o seleccionando bifosfonatos con bajo porcentaje de toxicidad, alto grado de fijación ósea y a proteínas séricas, y alta remoción en la terapia dialítica podrían ser un arma terapéutica excelente en patologías que simultáneamente afecten los riñones y otros órganos como el mieloma múltiple, y en estados hiperfosfatémicos asociados a alto recambio óseo (*Acta Med Colomb 2009; 34: 176-184*).

Palabras clave: *bifosfonatos, enfermedad renal, osteoclastos, aterosclerosis.*

Abstract

Bisphosphonates are antiresorptive agents, thanks to their ability to alter the function of osteoclasts. They can even induce apoptosis of these cells. Other therapeutic benefits of these drugs are their anti-inflammatory action and their ability to inhibit the formation of atherosclerotic plaque. Classically, impaired renal function has been a contraindication to their use, but recent evidence has shown that proper dose adjustment, or selection of bisphosphonates with low toxicity and high fixation to serum protein and bone, as well as high clearance rates in dialysis therapy, could be an excellent therapeutic weapon in diseases that affect the kidneys and other organs, such as multiple myeloma, and in states of hyperphosphatemia associated with high bone turnover (*Acta Med Colomb 2009; 34: 176-184*).

Key words: *bisphosphonates, kidneys disease, osteoclasts, atherosclerosis.*

Dr. César Augusto Restrepo Valencia: Internista Nefrólogo, Profesor Asociado Universidad de Caldas; Dr. Gilberto Manjarrés Iglesias: Médico Internista, Profesor Asistente Universidad de Caldas. Manizales, Caldas.

Correspondencia: César Augusto Restrepo Valencia, Carrera 28 B No. 71*56 Manizales Caldas, Colombia Sur América. Teléfonos: 5768891022 y 5768871572. Fax: 5768876692. Manizales, Caldas.

E-mail: caugustorv@une.net.co
Recibido: 04/V/09 Aceptado: 08/X/09

Introducción

Los bifosfonatos son medicamentos análogos sintéticos de los pirofosfatos de amplia utilización, y han sido aprobados para tratar desórdenes esqueléticos múltiples que incluyen osteoporosis posmenopáusica, inducida por esteroides, enfermedad ósea asociada a neoplasia (enfermedad ósea metastásica, hipercalcemia por neoplasia, mieloma múltiple), enfermedad de Paget y también dolor óseo asociado a neoplasia (1-7). En el mieloma múltiple su utilización es entendible a la luz de la presencia de factores solubles que estimulan a los osteoclastos a reabsorber hueso (8), en ellos el pamidronato ha logrado disminuir la aparición de eventos óseos en mayor forma que el placebo, aunque el ácido zoledrónico parece más seguro y eficaz que el pamidronato en su

capacidad de disminuir las complicaciones óseas asociadas a mieloma múltiple (9).

Los bifosfonatos son bien tolerados, aunque están contraindicados en caso de enfermedad acidopéptica activa no tratada, intolerancia gastrointestinal, acalasia, reflujo gastroesofágico severo y estenosis esofágica. Complicaciones asociadas al uso de bifosfonatos son la osteonecrosis de la mandíbula, hipocalcemia, pirexia posinfusión intravenosa y síntomas semejantes a la influenza (10).

Clasificación

Los bifosfonatos se clasifican en dos grupos:

Simples: aquellos que no contienen nitrógeno (clodronato y etidronato).

Potentes: contienen nitrógeno (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato y zolendronato).

Mecanismo de acción

Los bifosfonatos disminuyen la reabsorción ósea a través de varios mecanismos de acción:

Los que no contienen nitrógeno se incorporan dentro de los análogos no hidrolizables del ATP, inhibiendo enzimas intracelulares dependientes de ATP, y alterando las sintasas RNAt aminoacyl, deprimiendo la aminoacylacion del RNAt, procesos intracelulares importantes en el osteoclasto que llevan a afectar la generación energética celular y su supervida (11,12), además alteran el ensamblaje adecuado del citoesqueleto al romper los anillos de actina (13).

Los que contienen nitrógeno, en el espacio extracelular se fijan al calcio y estabilizan el fosfato cálcico dentro de la matriz ósea impidiendo su disolución (Figura 1). A nivel intracelular principalmente en los osteoclastos inhiben la enzima farnesil pirofosfato sintetasa (FPP-Sintetasa), la cual es clave en la vía mevalonato necesaria para producir farnesil pirofosfato (FPP) y geranilgeranildifosfato (GGPP) impidiendo la frenilación y anclaje de pequeñas GTPasas o proteínas pequeñas fijadoras de ATP en las membranas celulares, las que son requeridas para la supervida de los osteoclastos (Figura 2) (14-16).

La estructura básica del bifosfonato es un esqueleto P-C-P, con cadenas laterales R1 y R2 unidas a la posición C

(12). La composición de las cadenas laterales determinan las características específicas de la molécula. Un grupo OH en la posición R1 aumenta su afinidad ósea, la cadena lateral R2 puede ser de una unidad que contenga nitrógeno o no. Los productos con cadena lateral con nitrógeno poseen mayor capacidad antireabsortiva que los que no lo tienen.

Los bifosfonatos potentes causan síntomas semejantes a la influenza que pueden presentarse al administrar la primera dosis, y es debido a la acumulación de IPP al inhibirse la FPP sintetasa. El IPP es también un antígeno bacteriano, y su presencia en exceso es interpretado por las células T como infección bacteriana, liberando factor de necrosis tumoral alfa e interferón gama, aumentando los niveles de interleukina 6 y proteína C reactiva, los cuales son encargados de dar los síntomas (17).

Farmacocinética

Los bifosfonatos son distribuidos entre los huesos (50% son rápidamente incorporados al hueso) y líquido extracelular (18, 19), su absorción intestinal es baja debido a su baja lipofiliencia (entre el 1 a 7% de la dosis administrada), el bifosfonato absorbido que no se fija al hueso (40 al 60 %) es eliminado sin metabolizar por los riñones (17). Tienen alta afinidad por el mineral óseo fijándose al calcio en el cristal de hidroxiapatita con una vida media variable que puede llegar hasta los 10 años, y son liberados de los mismos cuando el hueso en que se depositaron es reabsorbido (18), aumenta la

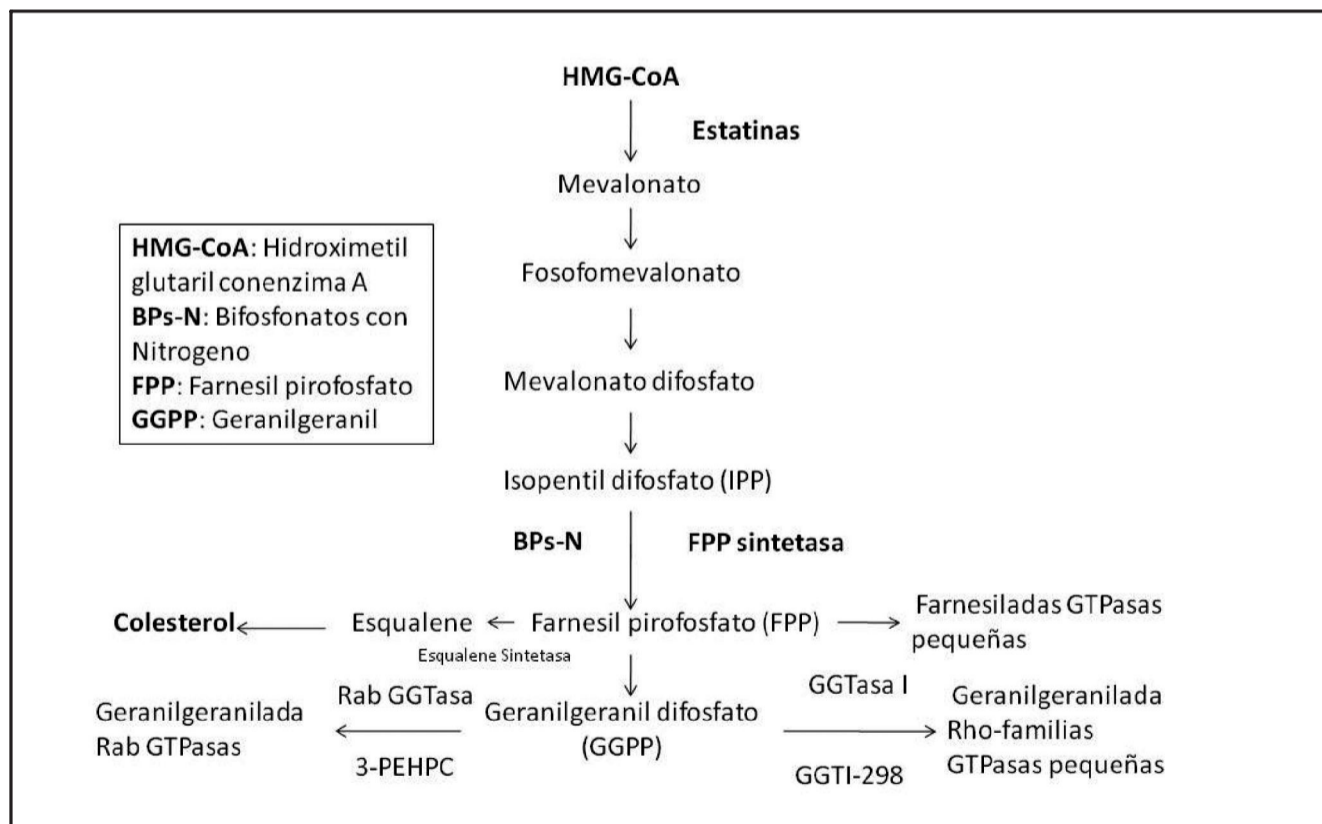


Figura 1. Incorporación de bifosfonatos al osteoclasto.

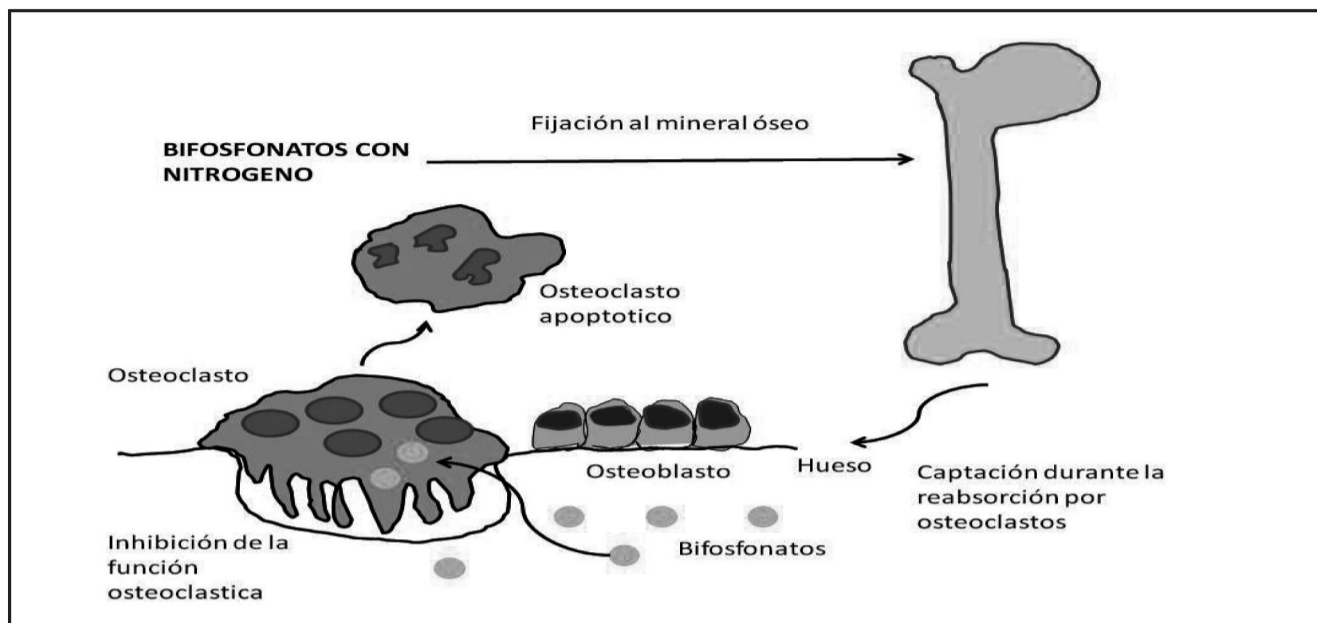


Figura 2. Inhibiciones enzimáticas intracelulares por bifosfonatos.

actividad osteoclástica. A nivel sérico tiene grado variable de fijación a las proteínas, la cual es mayor para el ibandronato (87%). Los bifosfonatos no son metabolizados y se excretan sin cambios en la orina por filtración glomerular, de ahí que se acumulan en la enfermedad renal crónica.

El pamidronato y el zoledronato no se recomiendan si la tasa de filtración glomerular es menor de 30 ml/minuto y se debe ajustar su dosis con tasa de filtración entre 30 y 60 ml/minuto. En Estados Unidos el ibandronato no se recomienda si la tasa de filtración es menor de 30 ml/minuto, pero en Europa puede ser usado con ajuste de su dosis (20, 21).

Aplicaciones terapéuticas en nefrología

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) siendo entre 3 a 30 veces más alta que en la población general (22); las calcificaciones vasculares y el aumento en la rigidez arterial son los mayores contribuyentes en la ERC a la ECV. El calcio y la apatita forman el cristal que compone los huesos y se ha documentado su acumulación en los vasos sanguíneos calcificados en pacientes con ERC. La similitud que se observa entre las calcificaciones vasculares y la mineralización ósea, soporta una interacción entre los desórdenes óseos y las calcificaciones de los tejidos blandos, probablemente a través de la presencia en común de factores mediadores (23-26).

En la población general y en mujeres posmenopáusicas se ha detectado una correlación inversa entre morbilidad cardiovascular, calcificaciones vasculares y densidad mineral ósea (27-30). Esta relación también se ha sugerido que puede estar presente en la enfermedad renal crónica (24, 31).

En estados de alto recambio óseo se produce liberación de calcio y fósforo, con elevación en sus niveles séricos;

esto puede llevar a un aumento de las calcificaciones vasculares y calcificaciones o arteriopatía calcificante urémica (ACU) (24, 32).

La enfermedad renal crónica clásicamente ha sido un criterio de exclusión para el uso de bifosfonatos.

En modelos de experimentación con enfermedad renal crónica y alto recambio óseo se ha observado que el bifosfonato olpadronato previene la disminución de la densidad mineral ósea posnefrectomía de las 5/6 partes (33, 34).

Un análisis de nueve pruebas clínicas en las cuales se utilizó el bifosfonato risedronato sugiere que cuando se excluye enfermedad ósea de bajo recambio y los niveles de PTH, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y vitamina D son normales, los bifosfonatos en enfermedad renal crónica estadio 1 a 3 son seguros de administrar y disminuyen el riesgo de fracturas. En este análisis también se pudo observar que 7% de los pacientes que tenían enfermedad renal crónica estadio 4 y 5 recibieron el medicamento siendo bien tolerado (35). El valor del uso de bifosfonatos en pacientes con ERC estadio 4 y 5 es desconocido por ausencia de estudios con suficiente poder estadístico, aunque en una reciente prueba FIT (fracture intervention trial) en 581 mujeres asignadas a alendronato y con tasa de filtración glomerular menor a 45 ml/minuto se logró un aumento en la densidad mineral ósea en la cadera y una disminución en el riesgo de fracturas (36). En otro estudio de 21 pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis y con valores de PTH intacta entre 100-300 pg/cc el uso de alendronato una dosis por semana (40 mg) por seis semanas logró sostener la densidad mineral ósea en cadera a diferencia del grupo placebo, acompañado de disminución de los niveles de osteocalcina (indicando disminución en el recambio óseo) en el grupo tratado (37).

La administración de clodronato en nueve pacientes en hemodiálisis con severo hiperparatiroidismo logró producir una inhibición de la reabsorción ósea mediada por osteoclastos, con disminución del calcio, fósforo e hidroxiprolina séricos (38).

Los bifosfonatos han sido utilizados para el manejo de hipercalcemia en pacientes con enfermedad renal crónica (39, 40); el ibandronato IV en pacientes con mieloma múltiple, hipercalcemia y en terapia hemodialítica a intervalos de 3 a 4 semanas ha sido útil en mejorar la función renal en presencia de falla renal aguda, siendo muy bien tolerado (41, 42).

Debido a que los bifosfonatos son eliminados por los riñones, es lógico esperar que en pacientes con ERC se requiera utilizar dosis más bajas que en la población normal; además el porcentaje de remoción que experimentan en diálisis es importante para el ibandronato observándose que es eficientemente removido en la hemodiálisis (la fracción no fijada al hueso que es 40 a 60% del absorbido) aunque tiene también una excelente capacidad de fijación ósea de 98% aproximadamente (43, 44).

Un efecto beneficioso adicional de los bifosfonatos es su capacidad de impedir la arterioesclerosis puesto que se fijan con alta afinidad a la hidroxiapatita en las placas arterioescleróticas, siendo posteriormente fagocitados por los macrófagos afectando en ellos su capacidad de internalizar las LDL aterogénicas y su subsecuente transformación en células espumosas; también puede inducir apoptosis de macrófagos por inhibir sus enzimas intracelulares al inhibir la biosíntesis de esteroides. Estos efectos de los bifosfonatos son independientes de cualquier cambio en el calcio sérico y en el perfil lipídico (45-50).

Las calcificaciones vasculares son el resultado de interacciones entre factores inductores e inhibidores, estructuras semejantes al hueso se han detectado en vasos calcificados; altos niveles de calcio y fósforo sérico aumentan la actividad del transportador de Na-Pi en la célula de la musculatura lisa vascular con aumento en el fósforo intracelular llevando a un aumento en el cbfa-1, un regulador de la diferenciación celular induciendo transdiferenciación al fenotipo osteoblástico (51). Exposición prolongada de las células musculares lisas a altos niveles de calcio y de fósforo induce liberación de vesículas ligadas a membrana y cuerpos apoptóticos que contienen fosfato cálcico preformado; estas vesículas posteriormente calcifican en una extensión significativa (52-54).

Inhibidores endógenos de la formación de hidroxiapatita son responsables de prevenir las calcificaciones vasculares en condiciones normales, y pueden ser deficientes en calcificaciones patológicas. Los bifosfonatos son análogos no hidrolizables del pirofosfato (PPi), el cual es un potente inhibidor de la formación de hidroxiapatita y es producido por la musculatura lisa. Los niveles de pirofosfato se reducen en la uremia y en pacientes en hemodiálisis, principalmente en la pared vascular con un aumento en la actividad de la fosfatasa

alcalina (55, 56). Parte de los efectos de los bifosfonatos son resultado de su estructura semejante al PPI.

Los bifosfonatos tienen la capacidad de inhibir la calcificación de los tejidos blandos en animales al inhibir la formación de cristales de fosfato cálcico o mineralización en aorta, riñón y tejido muscular (57, 58).

El alendronato e ibandronato inhiben la calcificación de arterias y válvulas cardíacas en ratas con calcificaciones inducidas por warfarina, sin afectar el calcio y el fósforo séricos y a dosis comparables a las que inhiben la reabsorción ósea (59). Además el ibandronato, a dosis capaces de reducir el recambio óseo pueden también evitar las calcificaciones de los tejidos blandos en modelos experimentales de calcificaciones inducidas por dosis tóxicas de vitamina D (60).

Los mecanismos por los cuales los bifosfonatos inhiben las calcificaciones vasculares pueden ser:

Inhibición de la reabsorción ósea disminuyendo el ajujo de calcio y fósforo necesarios para que se depositen en las paredes vasculares (61).

Influenciar la actividad de la Na-Pi en las células musculares lisas.

Un efecto directo en la pared muscular del vaso sanguíneo, por su estructura semejante al pirofosfato alterando la formación de cristales, compensando la reducción en los bajos niveles de pirofosfato que se presentan en pacientes en hemodiálisis (55).

En humanos con osteopenia y diabéticos a los cuales se les administró etidronato, se observó luego de 12 meses una disminución en el grosor de la media y de la íntima en 57 pacientes tratados a diferencia de los controles (62).

En un estudio japonés (63) en 35 pacientes con enfermedad renal crónica, el uso de etidronato en un seguimiento por 12 meses demostró disminución de la progresión de las calcificaciones en las arterias coronarias, sin cambios en la densidad mineral ósea y con disminución en la osteoprotegerina un marcador de reabsorción ósea; resultados parecidos se describen en otro artículo (64).

Sin embargo, el uso de altas dosis de etidronato por periodos prolongados en pacientes con enfermedad renal crónica, puede resultar en disminución de la formación y agregación de cristales y osteomalasia (65).

En la calcificación axil o AUC hay calcificaciones de la media de pequeñas arterias, hipertrofia de la íntima, trombosis de vasos pequeños e isquemia de los tejidos subcutáneos con necrosis posterior de la piel y de la grasa subcutánea, (66, 67). Los bifosfonatos han demostrado utilidad en este tipo de pacientes, y también en otro grupo de patologías calcificantes como son la miositis calcificante, calcinosis universal, calcificación arterial idiopática infantil, calcinosis cerebral y calcificaciones ectópicas en osteoporosis inducida por glucocorticoides (68-70).

Muso y colaboradores proponen que el alto recambio óseo generado por el hiperparatiroidismo en la enfermedad renal crónica, puede generar liberación de fósforo de los huesos hacia el espacio vascular, y que los bifosfonatos al

inhibir la reabsorción ósea por disminuir la actividad osteoclástica, podrían disminuir los niveles séricos de fósforo. La anterior hipótesis surgió de la experiencia de este grupo en el tratamiento de un paciente con severa hiperfosfatemia, alto producto calcio por fósforo e hiperparatiroidismo, en el cual el ibandronato logra una reducción muy significativa del fósforo sérico en sólo dos meses de tratamiento (71).

En el paciente con calciopenia se ha considerado que cifras altas de fósforo, producto calcio por fósforo y de la parathormona, son factores que predisponen a su aparición; ello ha llevado a sugerir múltiples tratamientos siendo probablemente un control de sus factores precipitantes la herramienta clave para su manejo. En pacientes refractarios al manejo clásico se ha recomendado la utilización de bifosfonatos solos o asociados a sevelamer con buenos resultados en reportes de casos. El ibandronato se ha utilizado en varios de ellos muy probablemente por su perfil de seguridad, observándose en todos los casos una reducción en los niveles de fósforo y de producto calcio-fósforo (72, 73).

En experiencia reciente de nuestro grupo de investigación, encontramos que el ibandronato administrado vía oral a dosis de 150 miligramos por mes durante seis meses en pacientes con ERC y alto recambio óseo (PTH intacta mayor de 550 pg/ml) logra una reducción estadísticamente significativa en los valores de fósforo y producto calcio x fósforo a partir de su segundo mes de administración, continuándose con una reducción progresiva hasta los seis meses siempre en rangos significativos. La ausencia de modificación en los

valores de PTH intacta, indica que su acción es independiente de esta hormona, y la carencia de alteración en las cifras de fosfatasa alcalina fue probablemente explicada por su determinación total y no específica ósea. El valor estable de la PCRn (tasa catabólica proteica normalizada) indica que no se presentaron modificaciones importantes en la dieta, las cuales pudieran en algún momento explicar la reducción en los valores de fósforo sérico; concluyéndose en este estudio que el ibandronato utilizado a corto plazo en pacientes con ERC y enfermedad ósea de alto recambio óseo, es un medicamento altamente efectivo para reducir los valores anormalmente altos de fósforo sérico y producto calcio x fósforo, presentando además un aceptable perfil de seguridad y excelente tolerancia vía oral (Figura 3) (74).

Los bifosfonatos podrían lograr su beneficio también por su acción antiinflamatoria al ejercer un efecto inhibitorio en la proliferación y actividad de los macrófagos y en la producción local de citoquinas proinflamatorias (75, 76). Este efecto beneficio del pamidronato ha sido reportado también en pacientes con calcinosis tumoral, enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo secundario o terciario, en el cual los osteoclastos pueden liberar citoquinas proinflamatorias generando disminución de la motilidad articular, aplasias, compresión de estructuras vecinas neurovasculares, fiebre y síntomas constitucionales semejando cuadros infecciosos. El bifosfonato suprime la actividad osteoclástica y la liberación de citoquinas proinflamatorias con gran mejoría clínica (77). El pamidronato intravenoso ha logrado disminuir a las 48

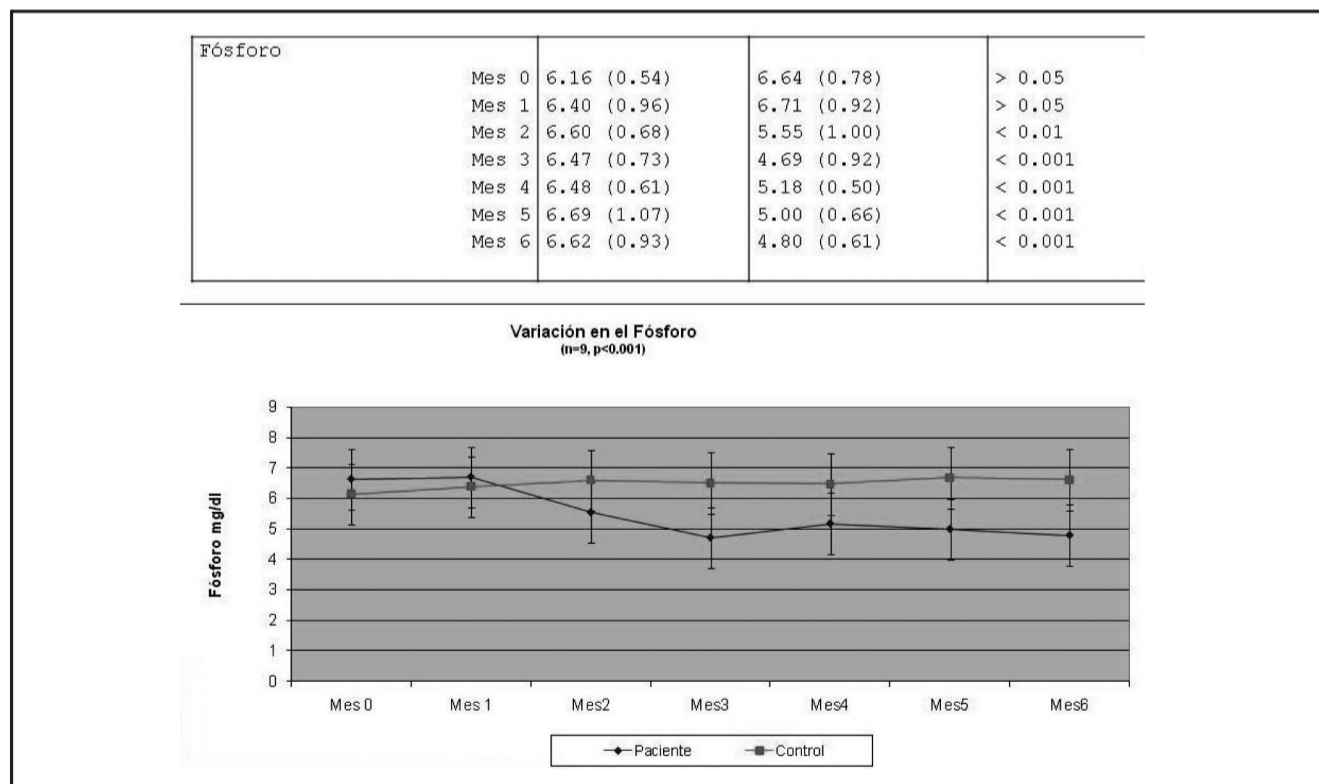


Figura 3. Variaciones en el fósforo en pacientes con ERC tratados con Ibandronato.

horas notablemente los valores de proteínas C reactiva y a los seis meses logra obtener desaparición de las calcificaciones vasculares en pantorrilla (78).

También en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis se ha utilizado el etidronato diario 200 mg por 14 días y repitiendo ciclo cada 90 días por tres ciclos, observándose en el grupo tratado una disminución en el puntaje de calcificación de la arteria coronaria medido por tomografía computarizada en espiral con multidetector, principalmente en aquel grupo tratado que tenía alto nivel de proteína C reactiva. No hubo cambios significativos en los valores de calcio, fósforo y paratohormona en ambos grupos, aunque sus valores basales estaban dentro del rango normal; tampoco se presentaron cambios en la densidad ósea (64). En animales de experimentación se ha documentado también que los bifosfonatos pueden inhibir la calcificación arterial inducida por la vitamina D, ello por unirse a los cristales de hidroxapatita inhibiendo la formación de cristal pirofosfato-calcio (57, 79, 80).

Calcificaciones en la capa media de las arterias son comunes en la falla renal crónica y se piensa que ello contribuye a aumentar la incidencia de enfermedad cardiovascular (81). En un modelo de calcificación vascular en ratas urémicas con dietas altas en fosfato, el tratamiento en ellas diario con etidronato y pamidronato logra inhibir la generación de calcificaciones vasculares a pesar de que los niveles de calcio y fósforo no se modifican con el tratamiento. En este estudio no se detectó modificaciones en los inhibidores de la calcificación vascular como el osteopontin y MGP (matriz Gla protein) (82). En vista de que la disminución de las calcificaciones en la arteria coronaria se ha observado que no está asociado a cambios en el calcio, fósforo y la paratohormona, se sugiere que el etidronato podría actuar por inhibir las funciones de las células vasculares generadoras de la calcificación, puesto que estas células en zonas activas de calcificación exhiben un fenotipo semejante a los osteoblastos y a los osteoclastos.

Se sugiere en conclusión que si se va a usar bifosfonatos en enfermedad renal crónica se debe limitar a pacientes con alto recambio ósea, aunque en teoría teniendo cuidado porque al disminuirse el calcio sérico se aumentan los niveles de paratohormona y se puede inducir hiperplasia paratiroidea e hiperparatiroidismo (83).

Nefrotoxicidad por bifosfonatos

El orden de nefrotoxicidad de mayor a menor es pamidronato, zoledronato e ibandronato. En humanos se ha reportado como manifestaciones de nefrotoxicidad (84):

1. Glomeruloesclerosis focal colapsante y no colapsante, enfermedad de cambios mínimos, síndrome nefrótico. Lo anterior es resultado de una injuria directa al podocito (85).
2. Necrosis tubular aguda (tóxica) debido a toxicidad directa al epitelio tubular y nefritis intersticial aguda y crónica principalmente con pamidronato y zoledronato;

los cambios tubulares descritos para ibandronato son mínimos (84, 86-92).

El Ibandronato puede ser el menos nefrotóxico de los bifosfonatos, a ello puede contribuir el poseer la más alta afinidad a las proteínas séricas entre los bifosfonatos (87% vs 54 % para el pamidronato y 56% para el zoledronato), lo cual limitaría su exposición renal en presencia de gran cantidad de droga libre (93). La sal monohidratada de ibandronato monosódico tiene un peso molecular de 359 Daltons, y es detectada en el plasma como ácido ibandronico con un peso molecular de 319 Daltons. A concentraciones plasmáticas menores o iguales a 1000 ng/cm un 87% está unido a proteínas, un 40% se une a los huesos, se elimina principalmente por los riñones con una vida media de 10 a 16 horas, su depuración corporal total (renal y extrarrenal) es de 130 ml/minuto, su volumen promedio de distribución es de 150 litros, lo que indica una sustancial distribución extravascular principalmente en los huesos, su depuración renal es de 88 ml/minuto en individuos con función renal normal, su bajo peso molecular de 319 Daltons sugiere que debe experimentar una buena remoción de su porción libre por difusión durante la hemodiálisis, aunque su alta afinidad ósea a proteínas plasmáticas (86%) evita su total eliminación (84).

En pacientes con cáncer de seno y metastásis óseas el uso de ibandronato intravenoso cada 3 o 4 semanas a largo plazo (por 2 a 4 años) ha mostrado un excelente perfil de seguridad semejante al placebo. Altas dosis de ibandronato (4 mg intravenosos) por día por cuatro días consecutivos utilizadas para disminuir el dolor en cáncer de seno metastásico también se han mostrado seguras y bien toleradas sin alteraciones en la función renal (94).

En modelos experimentales con insuficiencia renal el ibandronato a diferencia del vehículo previene las erosiones profundas y el recambio óseo sin comprometer la función renal, generando un mayor volumen óseo (95).

En humanos con enfermedad renal crónica el ibandronato intravenoso se ha utilizado en pacientes con mieloma múltiple y cáncer urológico. En 21 pacientes con mieloma múltiple y alteración en la función renal y tasa de filtración glomerular de 8 a 120 ml/minuto se ha utilizado ibandronato (6 mg intravenosos infundidos en 30 minutos) sin que se presentara alteración en los azoados ni se detectara evidencia de aumento en los marcadores urinarios de daño tubular a las 72 horas (96). Resultados semejantes se reportan en otro estudio con siete pacientes afectados por mieloma múltiple, hipercalcemia, alteración en la función renal y nefrocalcinosis (un paciente de los nombrados se encontraba en tratamiento con hemodiálisis por falla renal aguda), observándose inclusive disminución en los niveles de calcio sérico y mejoría significativa en la función renal después de usar ibandronato intravenoso a una dosis de 6 mg (97). En pacientes con cáncer urológico y alteraciones en la función renal el ibandronato intravenoso 6 mg en una hora por tres días consecutivos

y continuados cada cuatro semanas reduce la creatinina sérica o no la modifica (98)

En un estudio de 16 pacientes con enfermedad renal crónica sin considerar su desorden óseo, a los cuales se les administró ibandronato 2 mg intravenosos en cinco minutos luego de finalizar la hemodiálisis cada cuatro semanas se encontró que su densidad ósea era de 98%, porcentaje que se dedujo de sus altos niveles picos iniciales de 153 ± 70 y de sólo $2,75 \pm 1,76$ ng/cm antes de la próxima hemodiálisis (99).

En pacientes en hemodiálisis crónica con hiperparatiroidismo secundario se ha utilizado ibandronato a dosis de 2 mg intravenosos en cinco minutos cada cuatro semanas poshemodiálisis. Los niveles séricos de ibandronato midiéndose a los 15 minutos posinfusión y antes de la próxima hemodiálisis muestran los siguientes resultados: sus niveles pico séricos fueron de 164 ± 89 ng/cm y de $2,7 \pm 1,7$ ng/ml antes de la próxima hemodiálisis, esto establece que la captación ósea del ibandronato es de 98%. No se detectó correlación entre la densidad ósea del ibandronato, niveles de PTH intacta y marcadores de actividad osteoblástica, se extrapola por lo tanto que una dosis de 2 mg intravenosos en pacientes en hemodiálisis es equivalente a 4 a 5 mg en personas con función renal normal (100).

La remoción del ibandronato durante la terapia hemodialítica ha sido estudiada en 12 pacientes con enfermedad renal crónica y anúricos; luego de la administración de 1 mg intravenoso de ibandronato los niveles séricos del mismo fueron medidos antes de entrar a hemodiálisis, post-hemodiálisis y en dializado a las 1, 2, 3 y 4 horas. De unos valores iniciales de 38,9 ng/cm se redujeron a las cuatro horas de hemodiálisis a $4,9 \pm 0,9$ ng/ml y posteriores a dos hemodiálisis practicadas día de por medio a $0,38 \pm 0,16$ ng/cm, concluyéndose que los niveles séricos de ibandronato se reducen en un 47% por cada hemodiálisis y luego de 3 hemodiálisis sus niveles son indetectables, de ahí que una dosis mensual de 1 mg de Ibandronato no resulta en niveles importantes del producto después de la tercera hemodiálisis (101).

En conclusión se debe de tener cuidado al utilizar bifosfonatos en pacientes con ERC, ello se basa en el perfil de nefrotoxicidad que se describe con su uso a altas dosis, situación remedada en la enfermedad renal crónica en la cual su vida media se prolonga. El ajuste de la dosis del bifosfonato de acuerdo con el porcentaje de función renal del paciente, o la elección de un bifosfonato con un perfil de baja toxicidad podría evitar exponer al paciente a complicaciones mayores e inclusive la pérdida de la función renal residual en aquellos que se encuentren en terapia dialítica.

Referencias

- Mancini I, Dumon J C, Body J J. Efficacy and Safety of Ibandronate in the Treatment of Opioid-Resistant Bone Pain Associated With Metastatic Bone Disease: A Pilot Study. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3587-92.
- Kyle RA, Yee G C, Somerfeld M R, Flynn P J, Halabi S, Jagannath S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 2464-72.
- Delmas P D, Adami S, Strugala C, Stakkestad J A, Reginster J Y, Felsenberg D, et al. Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 1838.
- Reid I R, Brown J P, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U. Intravenous Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. *N Engl J Med* 2002; **346**: 653-61.
- Chesnut III C H, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad J A, Hoiseth A, et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; **19**: 1241-49.
- Black D M, Delmas P D, Eastell R, Reid I R, Boonen S, Cauley J A et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1809-22.
- Lyles K W, Colón-Emeric C S, Magaziner J S, Adachi J D, Pieper C F, Maurtalen C et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1799-1809.
- Berenson J R, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos M A, Bordoni R, George S et al. Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Events in Patients With Advanced Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2007 1996; **334**: 488-93.
- Rosen L S, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma. *Cancer* 2003; **98**: 1735-44.
- Perazella M A, Markowitz G S. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; **74**: 1385-93.
- Rogers MJ, Ji X, Russell RG, Blackburn GM, Williamson MP, Bayless AV, Ebetino FH, et al. Incorporation of bisphosphonates into adenine nucleotides by amoebae of the cellular slime mould Dictyostelium discoideum. *Biochem J* 1994; **303**: 303-11.
- Russell R G, Rogers M J. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; **25**: 97-106.
- Hiroi-Furuya E, Kameda T, Hiura K, Mano H, Miyazawa K, Nakamaru Y, et al. Etidronate (EHDP) Inhibits Osteoclastic-Bone Resorption, Promotes Apoptosis and Disrupts Actin Rings in Isolate-Mature Osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 1994; **64**: 219-23.
- Roelofs A J, Thompson K, Gordon S, Rogers M J. Molecular Mechanisms of Action of Bisphosphonates: Current Status. *Clin Cancer Res* 2006; **12**: 6222-30.
- Coxon F P, Rogers M J. The Role of Prenylated Small GTP-Binding Proteins in the Regulation of Osteoclast Function. *Calcif Tissue Int* 2003; **72**: 80-4.
- Amin D, Cornell S A, Gustafson S K, Needle S J, Ullrich J W, Bilder G E, et al. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res* 1992; **33**: 1657-63.
- Toussaint N D, Elder G J, Kerr P G. Bisphosphonates in Chronic Kidney Disease: Balancing Potential Benefits and Adverse Effects on Bone and Soft Tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 221-33.
- Lin J H. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; **18**: 75-85.
- Barret J, Worth E, Bauss F, Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol* 2004; **44**: 951-965.
- Kyle R A, Yee G C, Somerfeld M R, Flynn P J, Halabi S, Jagannath S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 2464-72.
- Graham H. Jackson. Renal Safety of Ibandronate. *The Oncologist* 2005; **10**: 14-8.
- Foley R N, Parfrey PS, Sarnak M J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**: 112-9.
- Moe S M, Chen N X. Pathophysiology of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Circ Res* 2004; **95**: 560-567.
- London G M, Marty C, Marchais S J, Guerin A P, Metivier F, De Vernejoul M C. Arterial Calcifications and Bone Histomorphometry in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1943-51.
- Negri A L. Vascular calcifications in chronic kidney disease: are there new treatments?. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; **3**: 181-184.
- Toussaint N D, Kerr P G. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: Implications and management. *Nephrology (carton)* 2007; **12**: 500-9.
- Von der Recke P, Hansen M A, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999; **106**: 273-278.
- Tankó L B, Christiansen C, Cox D A, Geiger M J, McNabb M A, Cummings

- S R. Relationship Between Osteoporosis and Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* 2005; **20**: 1912-20.
29. Banks L M, Lees B, Macsweeney J e, Stevenson J C. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurement in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease?. *Eur J Clin Invest* 1994; **24**: 813-7.
30. Marcovitz P A, Tran H H, MD, Franklin B A, O'Neill W W, Yerkey M, Boura J, MS, et al. Usefulness of Bone Mineral Density to Predict Significant Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 1059-63.
31. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft F C. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; **27**: 394-401.
32. Stevens L A, Djurdjev O, Cardew S, Cameron E C, Levin A. Calcium, Phosphate, and Parathyroid Hormone Levels in Combination and as a Function of Dialysis Duration Predict Mortality: Evidence for the Complexity of the Association between Mineral Metabolism and Outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 770-9.
33. Tomat A, Gamba C A, Mandalunis P, De Grandi M C, Somoza J, Friedman S, Zeni S. Changes in bone volume and bone resorption by olpadronate treatment in an experimental model of uremic bone disease. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; **5**: 174-81.
34. Geng Z, Monier-Faugere MC, Bauss F, Malluche HH. Short-term administration of the bisphosphonate ibandronate increases bone volume and prevents hyperparathyroid bone changes in mild experimental renal failure. *Clin Nephrol* 2000; **54**: 45-53.
35. Miller P D, Roux C, Boonen S, Barton I P, Dunlap L E, Burgio D E. Safety and Efficacy of Risedronate in Patients With Age-Related Reduced Renal Function as Estimated by the Cockcroft and Gault Method: A Pooled Analysis of Nine Clinical Trials. *J Bone Miner Res* 2005; **20**: 2105-15.
36. Jamal S A, Bauer D C, Ensrud K E, Cauley J A, Hochberg M, Ishani A, Cummings S R. Alendronate Treatment in Women With Normal to Severely Impaired Renal Function: An Analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2007; **22**: 503-8.
37. Wetmore J B, Benet L Z, Kleinstuck D, Frassetto L. Effects of short-term alendronate on bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrology (carton)* 2005; **10**: 393-9.
38. Hamdy N A, McCloskey E V, Brown C B, Kanis J A. Effect of clodronate in severe hyperparathyroid bone disease in chronic renal failure. *Nephron* 1990; **56**: 6-12.
39. Yap A S, Hockings G I, Fleming S J, Khafagi F A. Use of aminohydroxypropylidene bisphosphonate (AHPBP, "APD") for the treatment of hypercalcaemia in patients with renal impairment. *Clin Nephrol* 1990; **34**: 225-9.
40. Davenport A, Goel S, Mackenzie J C. Treatment of hypercalcaemia with pamidronate in patients with end stage renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 1993; **27**: 447-51.
41. Henrich D, Hoffmann M, Uppenkamp M, Bergner R. Ibandronate for the treatment of hypercalcaemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure: case reports. *Acta Haematol* 2006; **116**: 165-72.
42. Henrich D, Bergner R, Hoffmann M, Uppenkamp M, Klinik A M, Ludwigshafen K. Dose escalation of ibandronate in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease – an open label study. *Bone* 2006; **38**: 74.
43. Bergner R, Dill K, Boerner D, Uppenkamp M. Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on haemodialysis: a monocentre open study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 1281-5.
44. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Lenz T, Bals G, Ullmann M, Uppenkamp. High bone-binding capacity of Ibandronate in hemodialysis patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; **25**: 123-31.
45. Ylitalo R, Monkkonen J, Urtti A, Ylitalo P. Accumulation of bisphosphonates in the aorta and some other tissues of healthy and atherosclerotic rabbits. *J Lab Clin Med* 1996; **127**: 200-6.
46. Ylitalo R, Monkkonen J, Yla-Herttuala S. Effects of liposome-encapsulated bisphosphonates on acetylated LDL metabolism, lipid accumulation and viability of phagocytosing cells. *Life Sci* 1998; **62**: 413-22.
47. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *Gen Pharmacol* 2000; **35**: 287-896.
48. Rosenblum I Y, Flora L, Eisenstein R. The effect of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) on a rabbit model of athero-arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975; **22**: 411-24.
49. Zhu B Q, Sun Y P, Sievers R E, Isenberg W M, Moorehead T J, Parmley W W. Effects of etidronate and lovastatin on the regression of atherosclerosis in cholesterol fed rabbits. *Cardiology* 1994; **85**: 370-7.
50. Ylitalo R, Oksala O, Yla-Herttuala S, Yitalo P. Effect of clodronate on the development of experimental atherosclerosis in rabbits. *J Lab Clin Med* 1994; **123**: 769-76.
51. Chen N X, O'Neill K D, Duan D, Moe S M. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002; **62**: 1724-1731.
52. Reynolds J L, Joannides A J, Skepper J N, Mcnair R, Schurgers L J, Proudfoot D. Human Vascular Smooth Muscle Cells Undergo Vesicle-Mediated Calcification in Response to Changes in Extracellular Calcium and Phosphate Concentrations: A Potential Mechanism for Accelerated Vascular Calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 2857-67.
53. Vascular calcification: Not so crystal clear. O'Neill W C. *Kidney Int* 2007; **71**: 282-3.
54. Moe S M, Chen N X. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circ Res* 2004; **95**: 560-7.
55. Lomashvili K A, Khawandi W, O'Neill W C. Reduced Plasma Pyrophosphate Levels in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 2495-500.
56. Lomashvili K A, Narisawa P G S, Millan J L, O'Neill W C. Upregulation of alkaline phosphatase and pyrophosphate hydrolysis: Potential mechanism for uremic vascular calcification. *Kidney Int* 2008; **73**: 1024-30.
57. Fleisch HA, Russell RG, Bisaz S, Mühlbauer RC, Williams DA. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *Eur J Clin Invest* 1970; **1**: 12-18.
58. Russell RG, Smith R, Bishop MC, Price DA. Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate. *Lancet* 1972; **1**: 10-11.
59. Price P A, Faus S A, Williamson M K. Bisphosphonates Alendronate and Ibandronate Inhibit Artery Calcification at Doses Comparable to Those That Inhibit Bone Resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21**: 817-24.
60. Price P A, Buckley J R, Williamson M K. The Amino Bisphosphonate Ibandronate Prevents Vitamin D Toxicity and Inhibits Vitamin D-Induced Calcification of Arteries, Cartilage, Lungs and Kidneys in Rats. *J Nutr* 2001; **131**: 2910-15.
61. Price P A, Roublick A M, Williamson M K. Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. *Kidney Int* 2006; **70**: 1577-83.
62. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J. Decrease in Carotid Intima-Media Thickness after 1-Year Therapy with Etidronate for Osteopenia Associated with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2793-96.
63. Hashiba H, Aizawa S, Tamura K, Shigematsu T, Kogo H. Inhibitory effects of etidronate on the progression of vascular calcification in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2004; **8**: 241-7.
64. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, Uchida K, Watanabe R I, Majima K, et al. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**: 680-8.
65. Tsuno A, Kiyoyuki E, Ichiro S, Seiji M, Tomohiro O. Effect of etidronic acid on arterial calcification in dialysis patients. *Clin Drug Invest* 2006; **26**: 215-222.
66. Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, Adachi M, Kohda Y, Nonoguchi H, et al. Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* 2006; **48**: 151-4.
67. Monney P, Nguyen Q-V, Perroud H, Descombes E. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 2130-2.
68. Russell R G, Smith R, Bishop M C, Price D A. Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate. *Lancet* 1972; **1**: 10-1.
69. Meradji M, de Villeneuve V H, Huber J, de Bruijn W C. Idiopathic infantile arterial calcification in sibling: radiologic diagnosis and successful treatment. *J Pediatr* 1978; **92**: 401-5.
70. Loeb J A. Functional improvement in a patient with cerebral calcinosis using a bisphosphonate. *Mov Disord* 1998; **13**: 345-9.
71. Musso C G, Guelman R, Varela F, Pidoux R, Scherech C, RosaDiez G et al. Ibandronate improves hyperphosphatemia in dialysis patients with hyperparathyroidism. *Int Urol and Nephrol* 2004; **36**: 625-7.
72. L.R. León. Treating distal calciphylaxis with therapy associated with sevelamer and bisphosphonates. *Nefrologia* 2009; **29**: 92-3.
73. Musso C G, Enz P A, Guelman R, Mombelli C, Imperiali N, Plantalech L. Non-Ulcerating Calcific Uremic Arteriopathy Skin Lesion Treated Successfully with Intravenous Ibandronate. *Perit Dial Int* 2006; **26**: 717-8.
74. Restrepo C, Manjarres G. Utilidad del ácido ibandronico en la hiperfosfatemia de pacientes con enfermedad renal crónica y alto recambio óseo. (Mención de Honor) XVI Congreso Colombiano de Nefrología e Hipertensión Arterial, mayo del 2009.
75. Cecchini M G, Felix R, Fleisch H, Cooper P H. Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow-derived macrophages. *J Bone Miner Res* 1987; **2**: 135-42.
76. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkonen J. Effect of liposomal and free

- bisphosphonates on the IL-1 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res* 1995; **12**: 916-22.
77. **Phansih M K, Kallarackal G, Ravanan R, Lawson T M, Baboolal K.** Tumoral calcinosis associated with pyrexia and systemic inflammatory response in a haemodialysis patient: successful treatment using intravenous pamidronate. *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15**: 1691-3.
 78. **Monney P, Nguyen Q V, Perroud H, Descombes E.** Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 2130-2.
 79. **Francis M D, Graham R, Russell G, Fleisch H.** Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science* 1969; **65**: 1264-6.
 80. **Potokar M, Schmidt-dunker M.** The inhibitory effect of new diphosphonic acids on aortic and kidney calcification in vivo. *Atherosclerosis* 1978; **30**: 313-320.
 81. **London G M, Gue´rin A P, Marchais S J, Me´tivier F, Pannier B, Adda H.** Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 1731-40.
 82. **Lomashvili K A, Monier-Faugere M C, Wang X, Malluche H H, W. O'Neill W C.** Effect of bisphosphonates on vascular calcification and bone metabolism in experimental renal failure. *Kidney Int* 2009; **75**: 617-25.
 83. **Toussaint N D, Elder G J, Kerr P G.** Bisphosphonates in Chronic Kidney Disease; Balancing Potential Benefits and Adverse Effects on Bone and Soft Tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 221-33.
 84. **Mark A, Perazella, Glen S, Markowitz.** Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; **74**: 1385-93.
 85. **Sauter M, Jülg B, Porubsky S, Cohen C, Fischereeder M, Sitter T, et al.** Nephrotic-Range Proteinuria Following Pamidronate Therapy in a Patient With Metastatic Breast Cancer: Mitochondrial Toxicity as a Pathogenetic Concept?. *Am J Kidney Dis* 2006; **47**: 1075-80.
 86. **Body J J, Diel I J, Tripathy D, Bergstrom B.** Intravenous ibandronate does not affect time to renal function deterioration in patients with skeletal metastases from breast cancer: phase III trial results. *Eur J Cancer Cure* 2005; **15**: 299-302.
 87. **Body JJ, Diel I J, Lichinitser M R, Kreuser E D, Dornoff W, Gorbunova V A, et al.** Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; **14**: 1399-405.
 88. **Heidenreich A, Hofmann R.** Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; **5**: 231-5.
 89. **Banerjee D, Asif A, Striker L, Preston RA, Bourgoignie JJ, Roth D.** Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: the postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: 18.
 90. **Smetana S, Michlin A, Rosenman E, Biro A, Boaz M, Katzir Z.** Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis--a case report. *Clin Nephrol* 2004; **61**: 63-7.
 91. **Buyschaert M, Cosyns JP, Barreto L, Jadoul M.** Pamidronate-induced tubulointerstitial nephritis with Fanconi syndrome in a patient with primary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 826-9.
 92. **Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, et al.** Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int.* 2003 Jul; **64**: 281-9.
 93. **Body J J, Pöster T, Bausse F.** Preclinical Perspectives on Bisphosphonate Renal Safety. *The Oncologist* 2005; **19**: 3-7.
 94. **Jackson G H.** Renal Safety of Ibandronate. *The Oncologist* 2005; **10**: 14-8.
 95. **Geng Z, Monier-Faugere M C, Bauss F, Malluche H H.** Short term administration of the bisphosphonate ibandronate increases bone volume and prevents hyperparathyroid bone changes in mild experimental renal failure. *Clin Nephrol* 2000; **54**: 45-53.
 96. **Berger R, Henrich D M, Hoffmann M, Ullmann M, Honecker A, Nagel D, et al.** Renal safety of Ibandronate in multiple myeloma patients with renal deterioration. *Cancer Treat Rev* 2005; **31**: 45.
 97. **Henrich D, Bergner R, Hoffmann M, Schanz J, Landmann T, Uppenkamp M, et al.** Ibandronate in the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure. *Support Care Cancer* 2005; **13**: 463.
 98. **Heidenreich A, Ohlmann C, Bergner R.** Renal safety of loading dose ibandronate in urologic patients with compensated renal insufficiency. *Cancer Treat Rev* 2005; **31**: 50.
 99. **Bergner R, Henrich D M, Hoffmann M, Lenz T, Bals G.** High bone binding capacity of ibandronate in hemodialysis patients. *Cancer Treat Rev* 2005; **31**: 45.
 100. **Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Lenz T, Bals G, Ullmann M, Uppenkamp M.** High bone-binding capacity of ibandronate in hemodialysis patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005; **25**: 123-31.
 101. **Bergner R, Dill K, Boerner B, Uppenkamp M.** Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on haemodialysis: a monocentre open study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 1281-5.