

Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica

J.V. Torregrosa¹, A.M. Ramos²

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona. ²Servicio de Nefrología e Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Nefrología 2010;30(3):288-96

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10320

RESUMEN

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos de los pirofosfatos. Mientras que la biodisponibilidad de una dosis intravenosa es del 100%, la biodisponibilidad oral es del 1 al 5%. Aproximadamente el 50-80% del bifosfonato disponible es captado por el hueso.

En pacientes con deterioro de función renal debemos ser cautelosos, fundamentalmente porque son eliminados por el riñón (se filtran por el glomérulo y secretan en el túbulo). Su diferente toxicidad renal puede deberse a factores como diferente capacidad de unión a proteínas, distinta vida media en tejido renal y diferente toxicidad renal acumulada. No obstante, la toxicidad se debe a la administración rápida y a dosis excesivas. En pacientes con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min es aconsejable reducir la dosis a la mitad. Con la administración intravenosa es importante mantener el tiempo de infusión y en hemodiálisis, administrar el fármaco durante la sesión. Con el ibandronato, hasta el momento actual, no se ha descrito patología renal y con las formas orales de cualquiera de ellos tampoco.

Los bifosfonatos han demostrado ser eficaces en la prevención de la pérdida ósea posterior al trasplante, en el tratamiento de la calcifilaxia y en la prevención de las calcificaciones vasculares. En los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada o en sometidos a diálisis, los bifosfonatos estarían indicados, sobre todo, ante la presencia de franca disminución de la masa ósea y la existencia de factores de riesgo de osteoporosis junto con alto remodelado óseo. Se debe sopesar con cuidado su indicación en pacientes en quienes se sospeche la existencia de una enfermedad ósea adinámica, en cuyo caso sería obligada la realización de una biopsia ósea.

Palabras clave: Bifosfonatos. Enfermedad renal crónica.

Correspondencia: José-Vicente Torregrosa
Servicio de Nefrología y Trasplante Renal.
Hospital Clínic de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
vtorre@clinic.ub.es

Use of bisphosphonates in chronic kidney disease

ABSTRACT

Bisphosphonates are synthetic compounds similar to organic pyrophosphates. The bioavailability of intravenous preparations is 100%, whereas the availability of oral therapy ranges from 1 to 5%. About 50% to 80% of free bisphosphonates are incorporated into bone. Because of their urinary elimination, bisphosphonates must be carefully administered in chronic kidney disease (CKD) patients. In spite of this, bisphosphonates can safely be used in all CKD stages, including dialysis and kidney transplant.

The renal toxicity seems different among these compounds, and it is due basically to their protein binding and the average lifespan in renal tissues. In practice, renal toxicity have been associate to the infusion velocity and excessive dosage

In patients with CKD, it is very relevant to maintain the time of infusion and in haemodialysis patients we recommend the administration during the haemodialysis session.

When bisphosphonates are given to 4-5 CKD patients it seems reasonable to reduce the dose to 50%.

No renal pathology has been associated to oral administration.

The indications of bisphosphonates in CKD include: hypercalcemia episodes, prevention of bone loss after renal transplantation, treatment of low bone mineral density in all CKD stage including transplantation. They are too a promising therapy of calciphylaxis and to prevent vascular calcifications. When suppressed bone turnover is suspected, bone biopsy is mandatory before bisphosphonates therapy.

Key words: Bisphosphonates. Chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos de los pirofosfatos con efectos físico-químicos similares. Se

desarrollaron a mediados del siglo pasado como inhibidores del crecimiento y posteriormente se constató que también disminuían la resorción ósea.

Los pirofosfatos, a su vez, son compuestos orgánicos formados por dos ácidos fosfóricos unidos por esterificación a una molécula de oxígeno (estructura P-O-P); se detectan en la sangre y en la orina por tratarse de productos de liberación de diversas reacciones fisiológicas.

Los bifosfonatos se diferencian de los pirofosfatos en que la molécula de oxígeno se ha sustituido por una de carbono (estructura P-C-P) (figura 1), lo que los hace difícilmente degradables y, por otro lado, les confiere una alta afinidad por los cristales de hidroxiapatita. Al carbono central también se le unen dos cadenas laterales que son diferentes para cada tipo de bifosfonato y que determinan su potencia, duración de acción, efectos secundarios y otros parámetros clínicos u óseos (figura 1). Los bifosfonatos más potentes poseen un grupo hidroxilo en una de sus cadenas laterales que aumenta su capacidad para unirse al calcio.

DISTRIBUCIÓN

Los bifosfonatos, al no ser biodegradables, son absorbidos, almacenados y excretados por el organismo sin metabolizarse. Mientras que la biodisponibilidad de una dosis intraveno-

sa es del 100%, la biodisponibilidad de una dosis oral es sólo del 1 al 5%.

La absorción es realizada por difusión pasiva en el estómago y en el intestino, y disminuye cuando el fármaco es administrado con las comidas, especialmente con la presencia de calcio, por lo que se recomienda que la administración del producto sea, al menos, 30 minutos antes del desayuno (aunque también se pueden administrar 2-3 horas después de la comida), y sólo con agua.

Aproximadamente el 50-80% del bifosfonato disponible es captado por el hueso. El 30-50% restante se excreta en orina sin ser metabolizado. La captación del bifosfonato por el hueso se incrementa en condiciones de alto remodelado óseo o de menor excreción renal. La vida media en el plasma es de aproximadamente 1-2 horas, mientras que el bifosfonato suele persistir en el hueso durante muchos años¹. En el hueso, los bifosfonatos se encuentran unidos con alta afinidad a los cristales de hidroxiapatita de la superficie ósea, inhibiendo su rotura. Desde aquí se absorben rápidamente y se dirigen principalmente hacia áreas de remodelación activa, actuando como potentes inhibidores de la resorción ósea. Los bifosfonatos también impiden la formación de cristales de fosfato de calcio e inhiben la apoptosis de osteocitos y osteoblastos.

En modelos experimentales, se ha demostrado que inhiben la calcificación de los tejidos blandos, evitan la calcificación in-

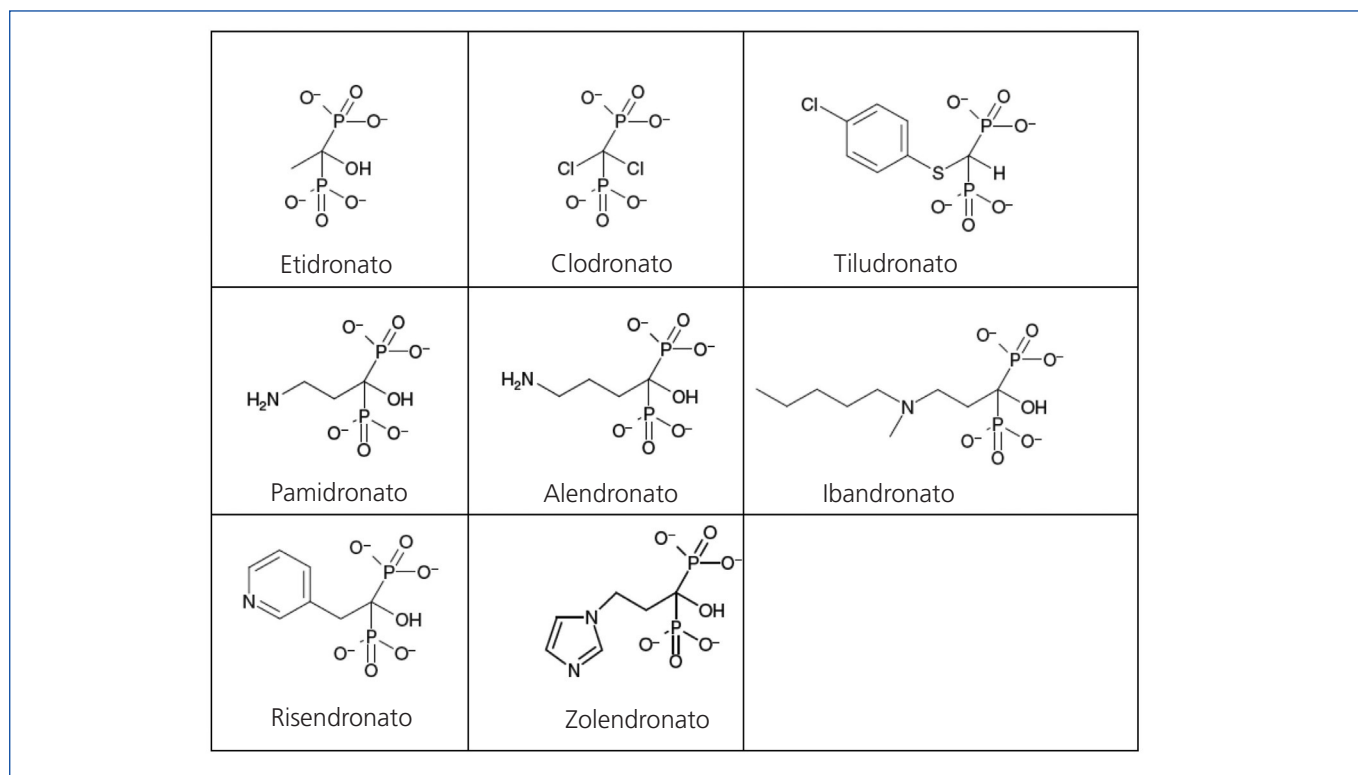


Figura 1. Estructura molecular de los bifosfonatos.

ducida por la vitamina D en la aorta y las arterias renales, y también otras formas de calcificación ectópica¹².

MECANISMO DE ACCIÓN

Se han propuesto dos mecanismos moleculares básicos responsables de los efectos de estos fármacos sobre la función osteoclástica (tabla 1) que permiten su clasificación:

1. Los bifosfonatos que no contienen nitrógeno (etidronato, clodronato y tiludronato), considerados de primera generación, se unen a moléculas de ATP que, incorporadas en osteoclastos, llegan a ser citotóxicas para estas células, alterando su función celular y produciendo su apoptosis.
2. Los bifosfonatos nitrogenados, llamados de segunda y tercera generación (pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato y zolendronato) son más potentes que los anteriores. Inhiben a la farnesil pirofosfatasa sintasa y otros pasos finales de la vía intracelular del mevalonato, cuyo producto final es el colesterol.

En función de los diferentes radicales, los bifosfonatos varían en su afinidad mineral, poder de inhibición de la farnesil-pirofosfato sintetasa y capacidad de unión a la hidroxiapatita, lo que condicionará su potencia y sus efectos.

Si consideramos al etidronato como de potencia 1, el pamidronato tiene una potencia de 100, el alendronato de 1.000, el risedronato de 5.000, el ibandronato de 10.000 y el zolendronato de 20.000.

Tabla 1. Clasificación de los bifosfonatos según su mecanismo de acción

CLASIFICACIÓN DE LOS BIFOSFONATOS

No nitrogenados

- Etidronato
- Clodronato
- Tiludronato

Nitrogenados

- 1) Alkyl-amino bifosfonatos
 - Pamidronato
 - Alendronato
 - Ibandronato
- 2) Heterocíclicos
 - Risedronato
 - Zolendronato

Teóricamente, a mayor potencia del fármaco, las dosis y frecuencia de administración deben ser menores, aunque se incrementa el riesgo de acumulación y la probable toxicidad y efectos secundarios.

BIFOSFONATOS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En pacientes con deterioro de la función renal debemos ser cautelosos con la administración de estos fármacos, fundamentalmente porque los bisfosfonatos, en su eliminación renal, se filtran libremente por el glomérulo y se secretan de forma activa en el túbulo. Esto no significa que no puedan estar indicados en estos pacientes³.

Estudios experimentales realizados en animales han demostrado que altas dosis de bifosfonatos pueden producir disminución del filtrado glomerular y alteraciones en la histología renal⁴.

No obstante, no todos los bifosfonatos se comportan de igual manera. En animales de experimentación, la administración de altas dosis de ibandronato (1 mg/kg) no produce deterioro de la función renal, mientras que sí se ha observado un leve deterioro con la administración de ácido zolendrónico (1 mg/kg)⁵.

En estos mismos estudios, la administración de altas y repetidas dosis de ácido zolendrónico produjo alteraciones en la histología renal con presencia de degeneración y atrofia tubular, hallazgos que apenas se evidenciaron con repetidas dosis de ibandronato⁵.

Experiencia clínica

Si se revisan los estudios publicados hasta el momento con bifosfonatos administrados por vía intravenosa, se observa un leve deterioro de la función renal en un 6-10% de todos los pacientes incluidos, excepto en el caso del ibandronato en el que el porcentaje es sólo del 2-3%⁶⁻¹⁰. Con las formas orales no se han comunicado casos de deterioro de la función renal.

En pacientes oncológicos, la administración intravenosa de altas dosis de bifosfonatos se ha asociado con un cierto grado de toxicidad renal. El pamidronato administrado en dosis muy superiores a las recomendadas ha provocado en algunos casos proteinuria en rango nefrótico y glomerulonefritis colapsante¹¹⁻¹⁴. También se han publicado cuadros de necrosis tubular aguda con altas dosis de ácido zolendrónico intravenoso¹⁵. Con el ibandronato intravenoso no se han referido efectos secundarios¹⁶.

Con la administración de bifosfonatos orales, si bien se ha comunicado algún caso de afectación renal, siempre se tra-

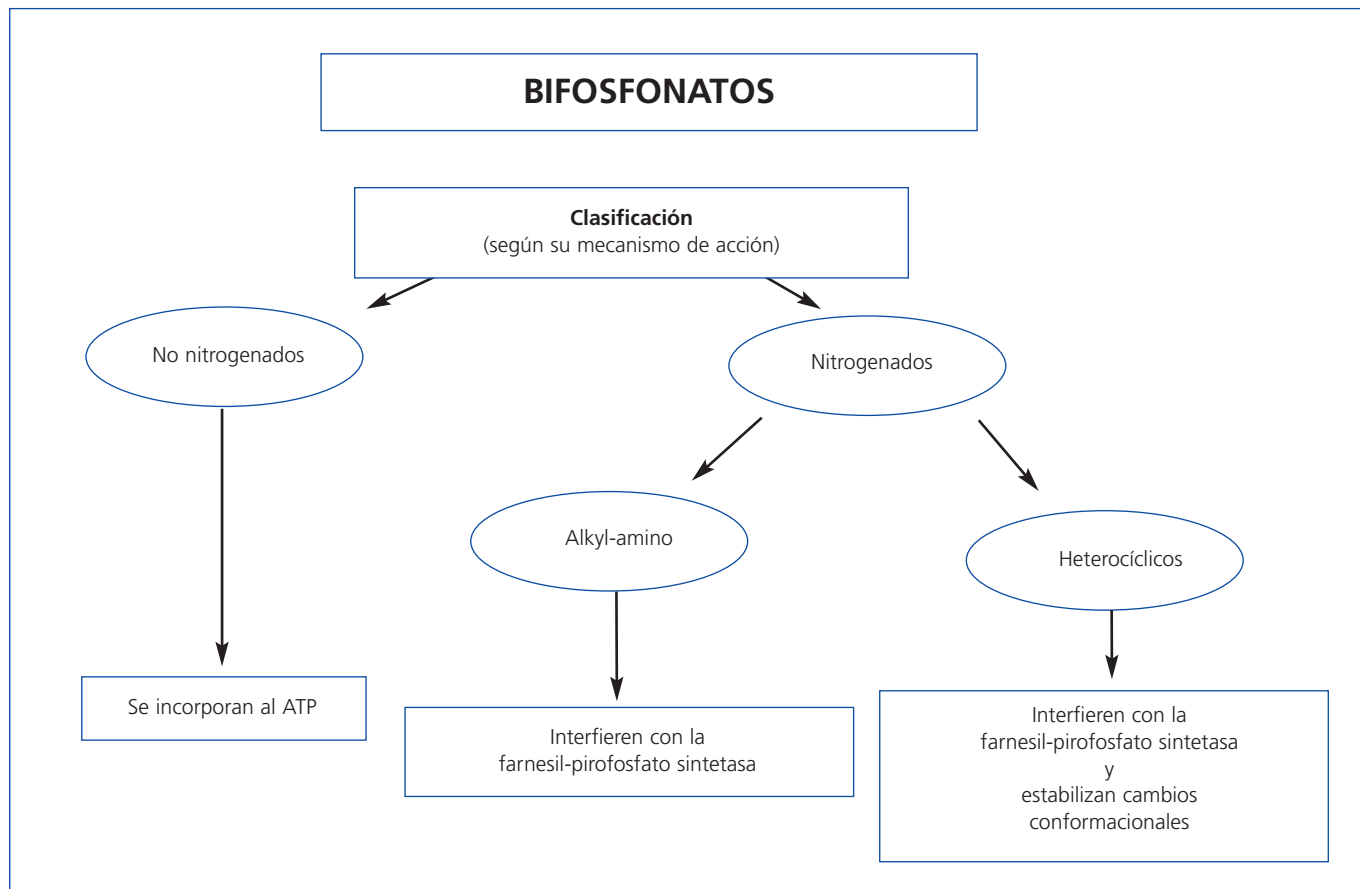


Figura 2. Clasificación de los bifosfonatos según su mecanismo de acción.

taba de pacientes con síndrome nefrótico previo y enfermedad renal confirmada en quienes la asociación del deterioro de función renal con el bifosfonato no queda del todo bien establecida¹⁷.

Fisiopatológicamente, la diferente toxicidad renal de estos fármacos puede deberse a diferentes factores como:

1. Su diferente capacidad de unión a proteínas, siendo el ibandronato el que posee el mayor porcentaje (87%).
2. Su distinta vida media en el tejido renal, que es baja con el ibandronato (24 días) si lo comparamos con el ácido zolendrónico, 150-200 días.
3. La diferente toxicidad renal acumulada, que también es menor en el caso del ibandronato⁹.

Con todo ello, y en general, hay que remarcar que la toxicidad suele ser secundaria a la administración rápida y a dosis excesivas del fármaco.

Dosificación

No se han realizado ensayos prospectivos en pacientes con deterioro de la función renal, aunque se ha podido observar que, en general, a las dosis recomendadas, estos fármacos no

producen alteración de la función renal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (Cl_{cr} igual o superior a 30 ml/min), aunque puede verse aumentado el riesgo de toxicidad renal en pacientes de edad avanzada, o que simultáneamente reciben otros fármacos nefrotóxicos¹⁸⁻²⁰.

En pacientes con aclaramientos inferiores a 30 ml/min se produce una menor eliminación, siendo la concentración aproximadamente dos veces mayor que en pacientes con función renal normal; por ello, es aconsejable la reducción de la dosis a la mitad¹⁵⁻²¹.

Curiosamente, en algunos pacientes con mieloma múltiple se ha observado una mejoría no sólo de la calcemia sino también de la función renal con la administración de ibandronato²².

Tiempo de infusión

Aunque en un trabajo reciente con ibandronato no se objetivaron diferencias al comparar un período de infusión de 60 minutos frente a un período de 15 minutos²³, en general, la velocidad de infusión puede también condicionar la toxicidad

dad renal, observándose menor toxicidad cuando la infusión se realiza más lentamente^{24,25}.

Eliminación en la enfermedad renal crónica

La eliminación renal de los bifosfonatos guarda una relación lineal con el aclaramiento de creatinina.

En pacientes con función renal normal, los bifosfonatos se eliminan rápidamente del plasma antes de las primeras 2 horas posteriores a su administración, siendo la excreción renal la principal ruta de eliminación y el hueso, el tejido que lo retiene. La captación por el esqueleto es del 47-82% y depende del remodelado óseo. Así, a mayor remodelado, mayor captación.

En pacientes en hemodiálisis la eliminación de los distintos tipos de bifosfonatos es similar. No se han encontrado diferencias entre el aclaramiento de estas sustancias en hemodiálisis respecto a la población con función renal normal²⁶⁻³⁰. Si a esto unimos que la duración de las sesiones es equivalente al período de eliminación del bifosfonato en pacientes con función renal normal, creemos conveniente administrar estos fármacos durante las primeras horas de diálisis.

En relación con la diálisis peritoneal, no existe apenas información, salvo un trabajo con clodronato, en el que no se encontraban diferencias en la actuación del fármaco respecto a los pacientes en hemodiálisis³¹.

INDICACIONES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La forma de administración y dosificación varía entre los distintos tipos de bifosfonatos (tabla 2).

Las posibles indicaciones de los bifosfonatos, tanto en administración oral como intravenosa, en pacientes con ERC son las siguientes (tabla 3):

Prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea posterior al trasplante renal

Los bifosfonatos han demostrado ser eficaces en la prevención de la pérdida ósea posterior al trasplante. El pamidronato i.v. (60 mg el día 0, y 30 mg/mes desde el mes uno al sexto), el ibandronato i.v. (1 mg el día 0 y 2 mg los meses 3, 6 y 9), o el risedronato oral (35 mg/semana) previenen la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en las diferentes regiones esqueléticas en los primeros 2 años posteriores al trasplante^{32,33}. No obstante, no está justificado el uso indiscriminado de bifosfonatos después del trasplante. Parece recomendado su empleo en pacientes con osteoporosis y/o factores de riesgo de presentarla, como son: pacientes con diabetes tipo 1, hombres con edad superior a 65 años y mujeres con más de 45 años, fracturas óseas de estrés preexistentes e inmunosupresión con esteroides a altas dosis.

Tratamiento de la disminución de masa ósea en enfermedad renal crónica en estadios 3-5 y diálisis

Existen pocos datos en este tipo de pacientes, lo cual resulta paradójico, si consideramos que los pacientes con ERC presentan un mayor riesgo de fracturas que la población general.

Estudios realizados en dicha población con pacientes que presentan deterioro de la función renal han demostrado una mejoría de la DMO y una disminución del riesgo de fracturas, independientemente de la función renal³⁴. Asimismo, en los pocos estudios publicados de pacientes en diálisis también se ha observado una mejoría de la DMO, sobre todo cuando los pacientes presentaban unos valores de hormona paratiroidea (PTH) elevados³⁵⁻³⁸.

Se desconoce si la acumulación en el hueso se incrementa con el deterioro de la función renal. Habría que considerar que, en estos pacientes, la acumulación podría pro-

Tabla 2. Bifosfonatos comercializados en nuestro país, tipo de presentación y nombre comercial

Bifosfonato	Presentación	Nombre comercial	Dosificación
Alendronato	Oral (semanal)	Fosamax®	70 mg
Risedronato	Oral (semanal) (mensual)	Actonel® Acral®	35 mg 75 mg
Etidronato	Oral (diario)	Difosfen®	200 mg
Ibandronato	Oral (mensual) i.v. (trimestral)	Bonviva®	150 mg 3 mg
Pamidronato	i.v. (mensual)	Aredia®	30 mg
Zoledronato	i.v. (mensual)	Zometa®/Aclasta®	4 mg/5 mg

Tabla 3. Posibles indicaciones de los bifosfonatos en nefrología**UTILIDAD DE LOS BIFOSFONATOS EN PACIENTES CON ERC**

- Prevención y tratamiento de la disminución de la masa ósea después del trasplante renal
- Tratamiento de la disminución de masa ósea en ERC avanzada o diálisis
- Tratamiento de la hipercalcemia
- Tratamiento de la calcifilaxis
- Prevención y tratamiento de las calcificaciones vasculares

vocar una disminución del remodelado óseo con dificultad en la reparación de microfracturas y deterioro de la calidad ósea. Por otro lado, también es cierto que en situaciones de bajo remodelado la acumulación de bifosfonatos es menor.

Resumiendo, en los pacientes con ERC avanzada o en diálisis, los bifosfonatos estarían indicados, sobre todo, ante la presencia de franca disminución de la masa ósea (*z-score* <2,5) y con la existencia de factores de riesgo de osteoporosis (fracturas óseas previas, diabetes tipo 1, hombres mayores de 65 y mujeres mayores de 45 años), junto con un alto remodelado óseo (PTH >450 pg/ml). En situaciones con PTH inferior a 100, indicativas de probable bajo remodelado, y aunque hasta la fecha se ha desaconsejado de forma taxativa el uso de bifosfonatos, parecería adecuado individualizar la situación. Se debe considerar y, en este caso, valorar la posibilidad de realización de biopsia ósea y tratamiento con hormona paratiroidea. En las situaciones con PTH entre 100 y 450 se debe también considerar cada caso de forma particular, aunque se puede ser más laxo.

Tratamiento de la calcifilaxis

Algunos estudios han mostrado que los bifosfonatos podrían tener un efecto beneficioso en el tratamiento de la calcifilaxis.

La inhibición de la resorción ósea que provocan los bifosfonatos podría disminuir la concentración de calcio en sangre, así como reducir la tendencia de los núcleos minerales para formarse y crecer en las paredes arteriales. Por otro lado, los bifosfonatos podrían inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias en la pared vascular y, con ello, mejorar el cuadro³⁹.

Se han empleado tanto bifosfonatos de administración intravenosa (pamidronato) como de administración oral (alendronato o risedronato) con resultados similares⁴⁰⁻⁴².

En nuestra experiencia, se ha conseguido la resolución de 7 casos de calcifilaxis, cinco de ellos en pacientes en diálisis y dos con trasplante renal funcionante, con la administración durante 6 meses de alendronato en un caso, risedronato en otros tres e ibandronato en los últimos 2 casos.

Tratamiento de la hipercalcemia

En los pacientes con ERC, podemos encontrar situaciones de hipercalcemia cuando se utilizan altas dosis de sales de calcio como captadores del fósforo, con altas dosis de vitamina D, hipercalcemia maligna, mieloma múltiple y algún caso de hiperparatiroidismo primario. La administración de bifosfonatos intravenosos puede ser útil como complemento a las otras estrategias.

El pamidronato es el bifosfonato con el cual se acumula una mayor experiencia en el tratamiento de la hipercalcemia, aunque también existen experiencias con zolendronato e ibandronato⁴³.

Se deben administrar durante períodos muy breves para evitar la hipocalcemia a medio plazo. En nuestra experiencia, y por su margen de seguridad, recomendamos ibandronato 6 mg/i.v. como primera opción.

Prevención y tratamiento de la calcificación vascular

El mecanismo por el cual los bifosfonatos inhiben la calcificación vascular no está dilucidado. Los diferentes mecanismos propuestos son: *a)* inhibición de la resorción ósea que conlleva una disminución de salida de calcio y fósforo desde el hueso limitando su disponibilidad para depositarse en el árbol vascular; *b)* modulación de la actividad del cotransportador NaP de las células musculares lisas; *c)* efecto directo sobre la pared vascular previniendo la formación de cristales de hidroxiapatita, y *d)* efecto positivo sobre el eje osteoprotegerina/RANK-L⁴⁴.

Los pacientes en diálisis presentan valores séricos bajos de pirofosfato, que es uno de los posibles mecanismos que contribuyen al mayor índice de calcificaciones vasculares. La administración de bifosfonatos podría restablecer los valores de pirofosfato⁴⁵.

Existen muy pocos estudios en pacientes en diálisis y todos con un número reducido de pacientes. En la mayoría, los bifosfonatos a dosis bajas parecen tener efectos beneficiosos sobre las calcificaciones vasculares, y se ha demostrado una mejoría en las calcificaciones coronarias o aórticas⁴⁶⁻⁵⁰.

No deja de ser una alternativa muy prometedora que necesita de estudios prospectivos más amplios para su validación.

OSTEONECROSIS DE MANDÍBULA

Merece una mención especial, si bien su incidencia es muy baja. Es excepcional que se presente con los bifosfonatos orales. Los factores de riesgo favorecedores incluyen la administración de bifosfonatos intravenosos durante largos períodos de tiempo, altas dosis de esteroides, abuso de alcohol y/o tabaco y sobre todo factores locales como enfermedad periodontal, extracción dental y cirugía maxilofacial⁵¹⁻⁵³.

Es importante la prevención en pacientes con ERC, aunque hasta la fecha no se ha referido ningún caso.

Se han desarrollado unas directrices básicas para el tratamiento de esta complicación en pacientes en tratamiento con bifosfonatos⁵⁴:

1. Antes de iniciar tratamiento con bifosfonatos, se deben extraer las piezas dentales con mal pronóstico y realizar todos los procedimientos dentales quirúrgicos.
2. Como medida preventiva, durante el tratamiento con bifosfonatos y en el caso de cirugía dental, administrar antibiótico antes y después de la intervención durante 10 días.
3. Es fundamental, en todos los casos, mantener una buena higiene bucal.

CONCEPTOS CLAVE

1. Los bifosfonatos pueden emplearse en diferentes estadios de enfermedad renal crónica, incluyendo diálisis y trasplante renal.
2. En pacientes con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min es aconsejable reducir la dosis a la mitad de la recomendada para pacientes con función renal normal.
3. Si bien se han descrito muy pocos efectos negativos sobre el riñón, con la administración intravenosa es importante mantener e incluso alargar el tiempo de infusión para evitar efectos secundarios. Con el ibandronato, hasta el momento actual, no se ha descrito afecciones renales.
4. La administración oral no parece alterar la función renal.
5. En los pacientes en hemodiálisis se debe administrar durante la sesión.
6. Hay que sopesar con cuidado la indicación de bifosfonatos en pacientes en quienes se sospeche la presencia de una enfermedad ósea adinámica, en cuyo caso es obligada la realización de una biopsia ósea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006;12:6222-30.
2. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis Int* 2008;19:733-59.
3. Courtney AE, Maxwell AP. Chronic kidney disease and bisphosphonate treatment: are prescribing guidelines unnecessarily restrictive? *Postgrad Med J* 2009;85:327-30.
4. Lühe A, Künkele KP, Haiker M, Schad K, Zihlmann C, Bauss F, et al. Preclinical evidence for nitrogen-containing bisphosphonate inhibition of farnesyl diphosphate synthase in the kidney: implications for renal safety. *Toxicology* 2008;22:899-909.
5. Pfister T, Atzpodien E, Bauss F. The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration. *Toxicology* 2003;191:159-67.
6. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008;74:1385-93.
7. Bergner R, Diel IJ, Henrich D, Hoffman M, Uppenkamp M. Differences in nephrotoxicity of intravenous bisphosphonates for the treatment of malignancy-related bone disease. *Onkologie* 2006;29:534-40.
8. Hernández MV, Peris P, Monegal A, Reyes R, Muxí A, Gifré L, et al. Effects of intravenous pamidronate on renal function, bone mineral metabolism and bone mass in patients with severe osteoporosis. *Am J Med Sci* 2010;339:225-9.
9. Bonen S, Sellmeyer DE, Lippuner K, Orlov-Morozov A, Abrams K, Messenbrink P, et al. Renal safety of annual zoledronic acid infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int* 2008;74:641-8.
10. Diel IJ, Weide R, Köppler H, Neary M, Duh MS. Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review. *Support Care Cancer* 2009;17:719-25.
11. Body JJ, Pfister T, Bauss F. Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *The Oncologist* 2005;10:3-7.
12. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchandra S, Abulezz SR, Bonsib SM, Wallach J, et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004;65:634-41.

13. Shreedhara M, Fenves AZ, Benavides D, Stone MJ. Reversibility of pamidronate-associated glomerulosclerosis. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2007;20:249-53.
14. Nagahama M, Sica DA. Pamidronate-induced kidney injury in a patient with metastatic breast cancer. *Am J Med Sci* 2009;338:225-8.
15. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate. *Kidney Int* 2003;64:281-9.
16. Bergner R, Henrich DM, Hoffmann M, Honocker A, Mikus G, Nauth B, et al. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 2007;47:942-50.
17. Miura N, Mizuno N, Aoyama R, Kitagawa W, Yamada H, Nishikawa K, et al. Massive proteinuria and acute renal failure after oral bisphosphonate (alendronate) administration in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:85-8.
18. Ersoy FF. Osteoporosis in the elderly with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol* 2007;39:321-31.
19. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. 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.
20. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, et al. 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.
21. Jacksob GH. Renal safety of Ibandronate. *The Oncologist* 2005;10:14-8.
22. Henrich D, Hoffman M, Uppenkamp M, Bergner R. Ibandronate for the treatment of hypercalcemia or nephrocalcinosis in patients with multiple myeloma and acute renal failure: case reports. *Acta Haematol* 2006;116:165-72.
23. Von Moos R, Caspar CB, Thürlimann B, Angst R, Inauen R, Greil R, et al. Renal safety profiles of ibandronate 6 mg infused over 15 and 60 min: a randomized, open-label study. *Ann Oncol* 2008;19:1266-70.
24. Chantzichristos D, Andréasson B, Johansson P. Safe and tolerable one-hour pamidronate infusion for multiple myeloma patients. *Therap Clin Risk Manag* 2008;4:1371-4.
25. Sierra F, Román A, Barreda C, Moleón M, Pastor J, Navas A. Influencia del tiempo de perfusión de pamidronato sobre la función renal en pacientes con mieloma múltiple. *Farm Hosp* 2010;34:23-6.
26. Buttazzoni M, Rosa Díez GJ, Jager V, Crucelegui MS, Algranati SL, Plantalech L. Elimination and clearance of pamidronate by haemodialysis. *Nephrology* 2006; 11:197-200.
27. Ala-Houhala I, Saha H, Liukko-Sipi S, Ylitalo P, Pasternack A. Pharmacokinetics of clodronate in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:699-705.
28. Beigel AE, Rienhoff E, Olbricht CJ. Removal of clodronate by haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:2266-8.
29. 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.
30. Henrich DM, Hoffman M, Uppenkamp M, Bergner R. Tolerability on dose escalation of ibandronate in patients with multiple myeloma and end-stage renal disease: a case series. *Onkologie* 2009;32:482-6.
31. Saha H. Skeletal deposition of clodronate is related to parathyroid function and bone turnover in dialysis patients. *Clin Nephrol* 2002;58:47-53.
32. Torregrosa JV, Fuster D, Monegal A, Gentil MA, Bravo J, Guirado L, et al. Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic patients administered in the early post-renal transplant. *Osteoporos Int* 2010. En prensa.
33. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, Marcen R, Guirado L, Zarraga S, et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation* 2010. En prensa.
34. Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:469-76.
35. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Schmidt-Gayk H, Lenz T, Uppenkamp M. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. *J Nephrol* 2008;21:510-5.
36. Miller PD. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? *Semin Dial* 2007;20:186-90.
37. Torregrosa JV, Moreno A, Mas M, Ybarra J, Fuster D. Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 2003;85:88-90.
38. Wetmore JB, Benet LZ, Kleinstuck D, Frassetto L. Effects of short-term alendronate on bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrology* 2005;10:393-9.
39. Price PA, Omid N, Than TN, Williamson MK. The aminobisphosphonate ibandronate prevents calciphylaxis in the rat at doses that inhibit bone resorption. *Calcif Tissue Int* 2002;71:356-63.
40. Monney P, Nguyen QV, Perroud H, Descombres E. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2130-2.
41. Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, Adachi M, Kohda Y, Nonoguchi H, et al. Successful treatment of a patient with severe calciphylaxis (arteriopathy) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* 2006;48:151-4.
42. Schliep S, Schuler G, Kiesewetter F. Successful treatment of calciphylaxis with pamidronate. *Eur J Dermatol* 2008;18:554-6.
43. Czosnowski LM, Hudson JQ, Canada RB. Hypercalcemia associated with tertiary hyperparathyroidism managed conservatively with pamidronate in a hemodialysis patient. *Am J Med Sci* 2009;337:300-1.
44. Fiore CE, Pennisi P, Pulvirenti I, Francucci CM. Bisphosphonates and atherosclerosis. *J Endocrinol Invest* 2009;32:38-43.
45. Lomashvili KA, Khawandi W, O'Neil WC. Reduced plasma pyrophosphate levels in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2495-500.
46. Hill JA, Goldin JG, Gjerston D, Emerick AM, Greaser LD, Yoon HC, et al. Progression of coronary artery calcification in patients taking alendronate for osteoporosis. *Acad Radiol* 2002;9:1148-52.
47. Tanko LB, Qin G, Alexandersen P, Bagger YZ, Christiansen C. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2005;16:184-90.

48. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, Uchida K, Watanabe R, 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.
49. Hashiba H, Aizawa S, Tamura K, Kogo H. Inhibition of the progression of aortic calcification by etidronate treatment in hemodialysis patients: long-term effects. *Ther Apher Dial* 2006;10:59-64.
50. Ariyoshi T, Eishi K, Sakamoto I, Matsukuma S, Odate T. Effect of etidronate on arterial calcification in dialysis patients. *Clin Drug Invest* 2006;26:215-22.
51. Sung EC, Chan SM, Sakurai K, Chung E. Osteonecrosis of the maxilla as a complication to chemotherapy: a case report. *Spec Care Dentist* 2002;22:142-6.
52. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Guidotti R, et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed* 2006;77:109-17.
53. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer* 2005;104:83-93.
54. Khosla S. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.