

ELIMINACIÓN Y ACLARAMIENTO DEL PAMIDRONATO POR HEMODIÁLISIS*

Mirena Buttazzoni, Guillermo J. Rosa Diez, Víctor Jäger, María S. Crucelegui, Salomón L. Algranati y Luisa Plantalech**

Servicios de Endocrinología y Medicina Nuclear (MB, VJ, LP) y de Nefrología (GJRD, MSC, SA) del Hospital Italiano de Buenos Aires, y FME Argentina.

Resumen

El pamidronato (APD), un bifosfonato de tercera generación, ha demostrado ser útil en pacientes bajo hemodiálisis (HD) con calcificaciones ectópicas e hipercalcemia. Poco se conoce del aclaramiento de los bifosfonatos en los pacientes que se encuentran bajo HD. El principal objetivo fue estudiar la remoción por HD y el aclaramiento del APD. Se admitieron en el estudio un total de 23 adultos (12 varones) anúricos con enfermedad renal en estadio final (EREF) que requerían HD, con una edad promedio de $61,7 \pm 13$ años (promedio \pm DE). Se administró en total 1 mg de APD marcado en la fístula arteriovenosa antes del inicio de la HD. Luego se extrajeron muestras de sangre de la salida arterial (pre-dializador) y venosa (post-dializador) del circuito extracorpóreo 2 horas después del inicio de la HD. En un subgrupo de pacientes ($n=15$), se recolectó y cuantificó el dializado durante las 3 horas iniciales de HD. Las concentraciones venosas de APD (post-dializador) fueron $72 \pm 7\%$ de las concentraciones arteriales (pre-dializador). El aclaramiento promedio de APD fue de $69,3 \pm 0,72$ mL/min, y la extracción promedio de APD durante la sesión de diálisis fue de $31,6 \pm 0,67\%$. En este estudio con pacientes anúricos con EREF que requerían HD, el APD se eliminó exitosamente por HD. Ninguno de los participantes reportó eventos adversos con la dosis administrada. Como el APD es una droga potencialmente útil para ser administrada a pacientes con EREF que requieran HD, el entendimiento de su remoción durante la HD así como también de su aclaramiento mediante diálisis permite un manejo más seguro de esta droga que generalmente se excreta por vía renal.

Palabras clave: bifosfonatos; aclaramiento; hemodiálisis; hipercalcemia; pamidronato; insuficiencia renal.

Introducción

El pamidronato (APD), un bifosfonato (BP) de tercera generación, constituye una herramienta útil para el control de las osteopatías metabólicas que presentan un incremento de la remodelación. El APD inhibe la resorción ósea en enfermedades tales como la osteítis de Paget, el mieloma múltiple y la osteoporosis, y controla la hipercalcemia maligna y la asociada a hiperparatiroidismo.^{1,2}

Los bifosfonatos se adhieren selectivamente a los huesos y son excretados por riñón sin ser metabolizados; por esta última razón no están indicados en los pacientes con insuficiencia renal debido al riesgo existente de toxicidad por acumulación.¹ El APD, sin embargo, ha demostrado ser útil en los pacientes bajo hemodiálisis (HD) con calcificaciones ectópicas e hipercalcemia,^{3,5} la última asociada a hiperparatiroidismo urémico.⁶

Con excepción del clodronato y el ibandronato,^{7,9} poco se conoce sobre el aclaramiento de los BP en los pacientes bajo HD, y en particular del APD (APD CL). El APD se considera una droga potencialmente útil en los pacientes con enfermedad renal de estadio final (EREF) que requieren HD; el principal objetivo de este estudio fue evaluar su remoción y aclaramiento por HD.

Pacientes

En total, se admitieron en el presente estudio 23 individuos adultos anúricos con EREF que requerían HD (12 varones) con una edad de $61,7 \pm 13,0$ años (promedio \pm DE). Los pacientes fueron tratados mediante HD por un período de $22,7 \pm 47,0$ meses, a través de una fístula arteriovenosa nativa en condiciones óptimas de funcionamiento (recir-

* Versión castellana del artículo publicado en *Nephrology* 2006; 11: 197-200.

** Dirección postal: Gascón 450, (1814) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Correo electrónico: luisa.plantalech@hospitalitaliano.org.ar

culación del acceso vascular < 10%). Se excluyeron los individuos con sangrado del tracto gastrointestinal superior, oftalmopatías, enfermedad hepática o insuficiencia cardíaca.

El protocolo fue aprobado por los Comités Institucional y de Ética, y los participantes firmaron el consentimiento antes de su admisión al estudio.

Materiales y Métodos

Marcación del APD. Se realizó la marcación de pamidronato mediante Tecnecio^{99m} (6 horas de vida media) utilizando la reducción del ion pertecnetato por cloruro estañoso, obteniendo así un compuesto estable con una eficiencia de marcación mayor a 99%. La dosis de radioactividad total (recuentos) a utilizar fue medida por un contador de pozo (*well-counter*).^{10, 11}

Técnica de Hemodiálisis. Se utilizó un equipo Fresenius 4008B (Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Germany) con un dializador Polysulfone F7 HPS Fresenius (Fresenius Medical Care AG) (1,6 m² de superficie) para el procedimiento de HD. La tasa efectiva de flujo sanguíneo se estimó en 300 mL/min durante toda la HD, mientras que la tasa de flujo del dializado fue de 500 mL/min. La composición del fluido final de la HD fue (en mmol/L) Ca: 0,75; Na: 139; K: 2,2; HCO₃⁻: 34; Mg: 0,5; y acetato: 300 μmol/L. La recirculación de acceso vascular se midió durante toda la sesión de diálisis utilizando una técnica de termodilución con un monitor Fresenius de temperatura de la sangre.^{12, 13}

Procedimiento. En total se inyectó 1mg de APD marcado a través de la fístula arteriovenosa antes del inicio de la HD. Luego se extrajeron muestras de sangre de la salida arterial (pre-dializador) y venosa (post-dializador) del circuito extracorpóreo, 2 horas luego del inicio de la HD. En un subgrupo de pacientes (n: 15), se recolectó y cuantificó el dializado durante las 3 horas de la HD. Luego se midió la radioactividad en las muestras de sangre del pre y post-dializador, y del efluente dializado mediante el método de dilución.

Se utilizó la siguiente fórmula para estimar el aclaramiento del APD y de urea del dializado luego de 2 horas de iniciada la HD:⁷

$$APD \text{ CL} = QS \times CA - (QS - QUF) \times CV/CA$$

Donde:

QS = QB (1-Hto)

QUF = índice de ultrafiltración

CA = droga (recuento) en la salida arterial (predializador)

CV = droga (recuento) en la salida venosa (postdializador)

QB = flujo sanguíneo en el dializador

Se estimó el porcentaje extraído del dializado total en términos de dosis inicial utilizando la siguiente fórmula:

$$(N \text{ recuentos en el dializado/recuentos inyectados}) \times 100$$

*N = volumen estandarizado

El aclaramiento de pamidronato se comparó con el aclaramiento obtenido del clodronato e ibandronato según se hace referencia en la literatura.⁷⁻⁹

Mediciones Adicionales. Se extrajeron muestras de sangre a fin de medir los valores de calcio y fosfato total (valores normales en mmol/L 2,2-2,56 y 0,8-1,60, respectivamente; ambos iones medidos por autoanalizador) así como también el de fosfatasa alcalina (vn: 30-120 U/L) y bicarbonato (vn: 22-28 mmol/L). La hormona paratiroidea -molécula intacta- (PTH) se determinó por el método de Nicholson (valores de referencia: 0-65 pg/mL).

Análisis Estadístico. Los resultados se expresan en promedios ± EE. La correlación de Pearson se utilizó a fin de evaluar la relación entre variables. Un valor de p < 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Todos los pacientes completaron el estudio. Los valores basales de calcemia, fosfatemia, PTH intacta, fosfatasa alcalina y bicarbonato fueron de 2,26 ± 0,02 mmol; 1,61 ± 0,02 mmol; 200 ± 16,33 pg/mL; 93 ± 5,82 U/L y 21,9 ± 0,04 mmol, respectivamente.

El aclaramiento de la urea fue de 167 ± 1,34 mL/min. La recirculación del acceso vascular fue de 7 ± 2%. Las concentraciones de APD venosa (post-dializador) fueron de 72 ± 7% de las concentraciones arteriales (pre-dializador).

El aclaramiento promedio de APD fue de 69,3 ± 0,72 mL/min (Fig. 1) y el promedio de extracción del APD durante la sesión de diálisis fue de 31,6 ± 0,67% (Fig. 2).

No se reportaron efectos adversos durante el estudio.

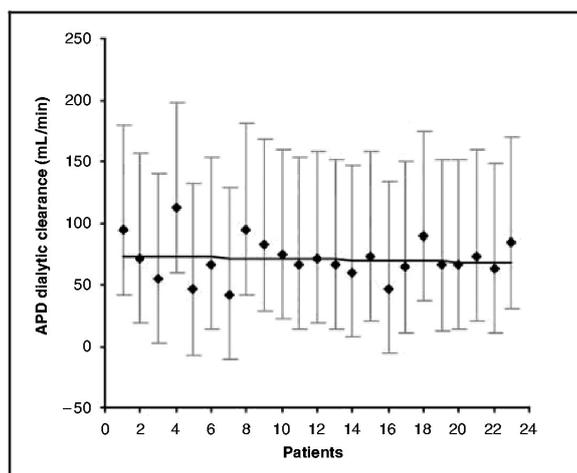


Figura 1: Aclaramiento del pamidronato (APD) por diálisis, según se determinó en 23 pacientes luego de 2 horas de iniciada la hemodiálisis.

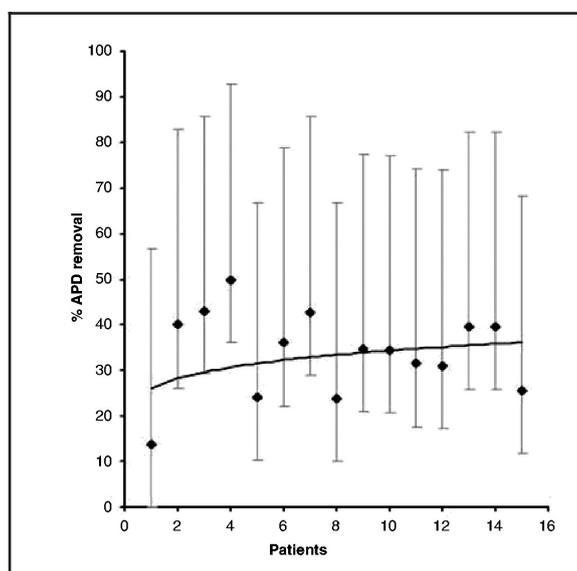


Figura 2: Remoción del pamidronato (APD) expresada proporcionalmente (%) a la dosis infundida en 15 pacientes bajo hemodiálisis.

Discusión

En el presente estudio, el APD fue eliminado exitosamente mediante HD en pacientes anúricos con EREF que requerían HD.

No se observaron eventos adversos en el procedimiento con la dosis de APD administrada. Los pacientes fueron dializados con idénticos parámetros dialíticos (tasa de flujo sanguíneo y de dializado, recirculación con fístula arteriovenosa y dializador) y se descartaron las variaciones individuales en las mediciones.

El pamidronato es un aminobifosfonato que puede ser administrado tanto por vía oral como intravenosa.^{1, 14} La unión del APD a las proteínas trans-

portadoras (albúmina y transferrina) depende de la concentración de calcio en plasma y del pH de la sangre, siendo mayor en condiciones tales como la alcalosis y la hipercalcemia.¹⁵ En individuos con función renal normal, el APD se aclara rápidamente del plasma dentro de las 2 horas luego de una única administración por vía intravenosa. El APD es captado por el hueso y eliminado por vía renal en ese período de tiempo.¹⁶⁻¹⁸ Se ha descrito recientemente una distribución transitoria y dosis-dependiente de los bifosfonatos en los tejidos blandos -principalmente bazo e hígado- que es mínima, siendo la excreción renal la principal ruta de eliminación del APD y el hueso el tejido que lo retiene.¹⁶⁻¹⁸ En pacientes con enfermedades óseas metabólicas pero función renal normal, la captación del APD por el esqueleto es del 47-82% y depende fuertemente del recambio óseo y la función renal.¹⁶⁻¹⁸

Los datos del APD CL obtenidos por diálisis en el presente estudio ($69,3 \pm 0,72$ mL/min) fueron similares a los comunicados en estudios de pacientes con enfermedad ósea y función renal normal¹⁶⁻¹⁸ pero menor que el aclaramiento de urea. El APD es una molécula de bajo peso molecular (290 D) similar a la urea. Una mayor unión del APD a las proteínas no explicaría el menor aclaramiento debido a la leve acidosis metabólica pre-diálisis que presentaron los participantes, la que induce una menor afinidad del APD a las proteínas transportadoras. Esta diferencia se adscribe a la captación esquelética del APD.

Los presentes resultados del aclaramiento de APD fueron menores que los informados para otros BPs, tales como el clodronato y el ibandronato, también estudiados en pacientes con EREF.⁷⁻⁹ Estas diferencias se explican por la diferentes metodología utilizada en esos estudios (cromatografía líquida de alta resolución).

El APD infundido fue recuperado en el dializado en baja proporción (31,6%), siendo el restante (68,4%) capturado por los huesos. Estos datos son similares a los comunicados en los pacientes con enfermedades óseas y función renal normal. La población estudiada presenta un grado leve-moderado de hiperparatiroidismo secundario y moderada remodelación ósea que justifica el atrapamiento del APD en los huesos. No se observó correlación entre la tasa de recambio óseo y la captación calculada de APD en el esqueleto, que se adscribe a la baja sensibilidad de la fosfatasa alcalina como marcador de recambio óseo y/o al pequeño tamaño de la muestra.

Como ya se ha informado para otros bifosfonatos, la administración de APD inmediatamente antes

de la HD es segura.^{7,8} Considerando que el aclaramiento dialítico es similar al aclaramiento renal normal y que la duración de la sesión de diálisis es equivalente al período de eliminación del APD en sujetos con suficiencia renal, el presente experimento simuló una situación fisiológica.

En resumen: El APD es una terapéutica útil en enfermedades óseas metabólicas y una herramienta en pacientes con EREF que requieren HD. El conocimiento de su aclaración dialítica y remoción permite un manejo más seguro de la droga que es eliminada por excreción renal. Se requieren estudios adicionales para confirmar los resultados obtenidos en el presente trabajo.

Reconocimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Emilio Roldán (Gador S.A., Argentina) por suministrar el BP APD para realizar este estudio, y a los Dres. Ricardo Heguilén (Hospital Fernández) y Jorge Ferraris (Hospital Italiano de Buenos Aires) por la lectura crítica del manuscrito.

(Recibido: junio de 2006. Aceptado: julio de 2006)

Referencias

- 1) Fitton A, McTavish D. Pamidronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs* 1991; 41: 289-318.
- 2) Schmidli RS, Wilson I, Espiner EA, Richards AM, Donald RA. Aminopropylidene diphosphonate (APD) in mild primary hyperparathyroidism: Effect on clinical status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 293-300.
- 3) Christidou P, Bamichas G, Stangou M, Natse T, Kalpakidis V, Sombolos K. Tumoral calcinosis inducing systemic inflammatory response in a hemodialysis patient. *Nephron* 2002; 92: 497-8.
- 4) Phanish MK, Kallarackal G, Ravanan R, Lawson TM, 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.
- 5) Davenport A, Goel S, Mackenzie JC. Treatment of hypercalcaemia with pamidronate in patients with end stage renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 27: 447-51.
- 6) 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(Suppl): S88-90.
- 7) 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.
- 8) Beigel AE, Rienhoff E, Olbricht CJ. Removal of clodronate by haemodialysis in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2266-8.
- 9) 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.
- 10) Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, Kallfelz FA, Thomas FD. Technetium-99m-methylene diphosphonate - A superior agent for skeletal imaging: Comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med* 1975; 16: 744-55.
- 11) Deutsch E, Libson K, Vanderheyden JV, Ketring AR, Maxon HR. The chemistry of rhenium and technetium as related to the use of isotopes of these elements in therapeutic and diagnostic nuclear medicine. *Int J Rad Appl Instrum B* 1986; 13: 465-77.
- 12) Schneditz D, Kaufman AM, Levin N. Surveillance of access function by the blood temperature monitor. *Semin Dial* 2003; 16: 483-7.
- 13) Wang E, Schneditz D, Kaufman AM, Levin NW. Sensitivity and specificity of the thermodilution technique in detection of access recirculation. *Nephron* 2000; 85: 134-41.
- 14) Twiss IM, Burggraaf J, Schoemaker RC, et al. The sugar absorption test in the evaluation of the gastrointestinal intolerance to bisphosphonates: Studies with oral pamidronate. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 431-7.
- 15) Daley-Yates PT, Cal JC, Cockshott A, Pongchaidecha M, Gilchrist K. Plasma protein binding of APD: Role of calcium and transferrin. *Chem Biol Interact* 1992; 81: 79-89.
- 16) Leyvraz S, Hess U, Flesch G, et al. Pharmacokinetics of pamidronate in patients with bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 788-92.
- 17) Daley-Yates PT, Dodwell DJ, Pongchaidecha M, Coleman RE, Howell A. The clearance and bioavailability of pamidronate in patients with breast cancer and bone metastases. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 433-5.
- 18) Berenson JR, Rosen L, Vescio R, et al. Pharmacokinetics of pamidronate disodium in patients with cancer with normal or impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 285-90.