

EFECTO DE BAJAS DOSIS DEL PAMIDRONATO (APD) ORAL SOBRE LA CALCEMIA DE PACIENTES OSTEOPENICAS U OSTEOPOROTICAS

EMILIO J. A. ROLDAN, EDUARDO M. KERZBERG, GRACIELA CASTELLI, ANIBAL PEREZ LLORET

Departamento de Reumatología, Hospital Ramos Mejía y Departamento de Farmacología Clínica, Gador S.A., Buenos Aires

Resumen El pamidronato (APD) oral se indica para tratar la osteítis de Paget en un rango de dosis altas, 400-900 mg/día. Con estas dosis ocasionalmente se presenta hipocalcemia, la que es interpretada como una sobredosis. Para prevenir este efecto se recomienda el uso concomitante de sales de calcio. En el tratamiento de los síndromes osteoporóticos el APD es utilizado en dosis menores, 200 mg/día, y a estas dosis el efecto antirresortivo es sólo parcial y transitorio. Sin embargo también estos casos son suplementados sistemáticamente con sales de calcio o vitamina D. Para definir si estas asociaciones afectan la calcemia se estudiaron a 129 mujeres postmenopáusicas, con el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis, tratadas durante 6-10 meses con 200 mg/día de APD. Un grupo (n: 13) recibió APD solamente, otras recibieron además 1g/día de sales de calcio (n: 61), o 0,015-0,025 mg/día de vitamina D (n: 10) o ambos suplementos a la vez (n: 45). En todos los grupos se comprobó una tendencia hacia el aumento de la calcemia dentro del rango normal. Este aumento fue significativo ($p < 0,05$) salvo en quienes sólo recibieron APD. Los marcadores de resorción ósea (HOP/Cr) no disminuyeron en el 27% de las pacientes tratadas con APD + Ca y en el 33% de las tratadas con APD + Ca + vit D, significando una menor respuesta al APD en esas pacientes. Se concluye que al utilizar dosis bajas de APD, la administración de suplementos de calcio no debiera ser sistemática, la calcemia no tiende a disminuir, reservándose para los casos con dietas muy deficitarias y no indicándose para prevenir supuestos efectos hipocalcémiantes del APD. Además las sales de calcio pueden interaccionar disminuyendo la eficacia del bisfosfonato, hecho que es sugerido pero no demostrado en este trabajo.

Palabras clave: osteoporosis, calcio, bisfosfonatos, pamidronato

La osteoporosis es definida por la presencia de osteopenia y alteraciones en la microarquitectura del hueso¹. Ambos factores representan una alta probabilidad de fracturas patológicas, siendo necesario instaurar terapias de prevención. Estos pacientes suelen presentar calcemias en el rango considerado normal e hipercalcemia. La pérdida de calcio proviene, en el caso de la mujer postmenopáusica, del predominio de la actividad

resortiva del hueso²; justificándose el uso de drogas que actúan sobre el proceso de resorción, como los bisfosfonatos. Cuando el pamidronato (APD), bisfosfonato de segunda generación, se lo utiliza en patologías tales como la osteítis de Paget o la hipercalcemia maligna, en algunos casos es posible observar la producción secundaria de hipocalcemia, que generalmente es interpretada como un signo de sobredosis³. La hipocalcemia, puede provocar la liberación de PTH y ésta contrarrestar la acción terapéutica de los bisfosfonatos. Para prevenir tal fenómeno algunos autores recomiendan la administración diaria de sales de calcio en forma rutinaria. En las osteoporosis se utilizan dosis menores de APD,

Recibido: 19-VII-1995

Aceptado: 6-XII-1995

Dirección postal: Dr. Emilio J. A. Roldán, Departamento de Farmacología Clínica, GADOR S.A., Darwin 429, 1414 Buenos Aires, Argentina.

produciendo una inhibición de la resorción ósea parcial^{4, 6}. Efectivamente, luego de los 6 a 12 meses iniciales de tratamiento, la gran mayoría de los pacientes presentan un estado metabólico estacionario, de acuerdo con las cifras de los marcadores bioquímicos. Al utilizarse dosis bajas y al no haber mayor actividad antirresortiva, el riesgo de hipocalcemia debe ser menor. El uso sistemático y concomitante de suplementos de calcio no se justificaría.

En una reciente revisión de 755 pacientes tratadas con APD, el 89,1% recibía sistemáticamente una suplementación con calcio o vitamina D⁷. Con el objetivo de definir si los tratamientos concomitantes al APD afectan la calcemia, se comparan los niveles de calcemia provenientes de muestras obtenidas de pacientes tratadas con APD, con o sin la suplementación de calcio o vitamina D, todos esquemas utilizados en la actualidad.

Pacientes y métodos

Del Servicio de Reumatología del Hospital Ramos Mejía de Buenos Aires, se obtuvieron historias clínicas de 129 pacientes postmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis. No disponiéndose de técnicas densitométricas al inicio de las primeras terapias, en 1988, el diagnóstico se efectuó siguiendo pautas radiológicas y humorales⁸, siendo el de osteoporosis cuando se detectaba al menos una fractura no traumática y osteopenia cuando aparecían otros signos radiológicos (adelgazamiento de cortical, etc.) sin fracturas. Previo al inicio del tratamiento se extraen las cifras basales de calcemia (determinada por espectrofotometría, valores normales entre 9 y 10,5 mg%) y además creatininemia, calciuria,

creatininuria e hidroxiprolinuria en muestras de 24 horas⁹. Luego de períodos de tratamiento de 6 a 10 meses se obtienen las cifras de una segunda valoración bioquímica. Los índices calciuria/creatininuria (Ca/Cr) e hidroxiprolinuria/creatininuria (HOP/Cr) se utilizan como marcadores de actividad resortiva, determinándose el porcentaje de pacientes en cada grupo donde el aumento del índice refleja la falta de inhibición de la resorción ósea.

Todas las pacientes recibieron diariamente cápsulas blandas de APD (IG-7913) en una dosis única y fija de 200 mg (3 a 3,3 mg/kg de peso corporal). Trece recibieron este único tratamiento, otras 106 mujeres fueron suplementadas con calcio (como carbonato o gluconato), administrado por lo general en dosis de 1000 mg de calcio elemento, en tomas alejadas de las del bisfosfonato. Cuarenta y cinco de estas últimas recibieron también vitamina D (ergocalciferol 0,015 a 0,025 mg/día). Otro grupo de 10 mujeres fueron tratadas con APD y vitamina D, sin el agregado de calcio (Tabla I).

Todas las variables fueron tabuladas por un programa computarizado (Tadpole III). La comparación entre grupos se llevó a cabo mediante ANOVA e intra grupo por la prueba T de Student para datos apareados. El valor de significancia se estableció en 0,05 para una p de dos colas. Las cifras se expresan como valores medios (DE).

Resultados

Los 4 grupos de tratamiento recibieron dosis similares de APD (ANOVA, $p = 0,134$) durante un tiempo promedio de 7,7 a 8,8 meses ($p = 0,619$); (Tabla I). El análisis etario de los grupos revela que las mujeres tratadas sólo con APD tienen menor edad que las que recibieron APD y suplementos ($p < 0,05$).

TABLA 1.— Tratamiento de 129 pacientes osteoporóticas con APD sólo o con el agregado de calcio o vitamina D. Edad, dosis y duración de la terapia, creatininemia basal y postratamiento

Tratamiento	n	Edad (años)	Dosis APD (mg/kg/día)	Duración (meses)	Creatininemia (mg/dl)	
					Basal	Postrat.
APD	13	53,7 (16,2) ¹	3,05	7,7 (1,5)	0,99 (0,18)	1,06 (0,18)
APD + Vit D	10	61,5 (9,2)	3,32	8,8 (2,2)	1,06 (0,21) ²	1,17 (0,22) ²
APD + Calcio	61	63,1 (11,3) ¹	3,10	8,2 (2,7)	1,01 (0,17) ²	1,09 (0,16) ²
APD + Calcio + Vit D	45	59,7 (10,8)	3,28	8,6 (2,4)	1,03 (0,19) ²	1,10 (0,19) ²

Las cifras indican $\bar{X}$ o $\bar{X}$ (DS)

¹ $p < 0,05$ entre grupos.

² $p < 0,05$ basal vs. postratamiento.

TABLA 2.— *Calcemia e índices de resorción ósea calcio/creatininuria (Ca/Cr) e hidroxiprolina/creatininuria (HOP/Cr) en 129 pacientes osteoporóticas tratadas con APD, sólo o con el agregado de calcio y vitamina D*

Tratamiento	Calcemias (mg%)		%	Ca/Cr.		%	HOP/Cr		%
	Basal	Post		Basal	Post		Basal	Post	
APD	9,64 (0,42)	9,78 (0,50)	+ 1,4	0,248	0,238	- 4,0	0,055	0,057	+ 3,6
APD + vit. D	9,64 (0,53) ¹	10,06 (0,40) ¹	+ 4,4	0,206	0,187	- 9,2	0,056	0,056	0
APD + Calcio	9,50 (0,69) ¹	9,79 (0,45) ¹	+ 3,1	0,148	0,175	+ 18,2	0,42	0,050	+ 19,0
APD + Calcio + Vit D	9,66 (0,88) ¹	9,97 (0,57) ¹	+ 3,2	0,185	0,204	+ 10,3	0,053	0,059	+ 11,3

Las cifras indican $\bar{X}$ o $\bar{X}$ (DS)

¹ p<0,05 basal vs. postratamiento.

%; Variación porcentual.

En las calcemias basales no se detectaron diferencias significativas entre grupos ($p = 0,16$). Los niveles tendieron a aumentar, dentro del rango normal, (Tabla II); siendo este aumento significativo ($p < 0,05$) en todos los grupos con la excepción de los tratados sólo con APD. Una paciente que recibió el agregado de calcio y vitamina D presentó cifras supra-normales postratamiento y debió continuar sólo con APD. En ningún grupo se detectó calcemia por debajo del rango normal. En la Tabla II se muestran también las variaciones de los índices de resorción. El índice HOP/Cr entre quienes sólo recibieron APD disminuyó levemente cuando las cifras basales eran mayores y aumentó levemente cuando éste es inicialmente menor (7,6% del total del grupo). Similarmente, ocurre en el grupo de APD más vitamina D (aumenta en el 10,0% del grupo). Sin embargo en los dos grupos con el agregado de calcio se observó una tendencia a mantener el índice en la mayoría de los casos y a elevarlo en algunos otros (en el 27,8 y el 33,4% de los pacientes sin y con vitamina D, respectivamente).

Discusión

En este estudio se comparan 4 grupos de desigual tamaño. Ello se corresponde con la proporción real en que los pacientes tratados con APD reciben medicación adicional⁷. A pesar de esta disparidad de las muestras la distribución estadística de los datos fue bastante homogénea entre grupos (compárese también la magnitud de los parámetros de dispersión en las distintas tablas) permitiendo obtener algunas conclusiones.

Según lo observado en las 13 mujeres que recibieron diariamente APD oral, los niveles de calcemia no se modificaron significativamente, por lo que no parece necesario el agregado sistemático de sales de calcio en estas pacientes. Otros autores demostraron mediante el tratamiento monofarmacológico con APD, un aumento de los niveles séricos de $1,25 (HO)_2$ vitamina D que podría explicar cierta tendencia hacia el aumento de los niveles séricos de calcio^{10,11}. Sin embargo este mecanismo aún no está confirmado. Los pacientes que recibieron APD más calcio o vitamina D presentaron aumentos significativos, dentro del rango normal y en un caso se produjo hipercalcemia asintomática. La significancia estadística prueba que el efecto existe, sin embargo la repercusión clínica parece ser mínima. Los niveles de calcemia observados luego de 6-10 meses de tratamiento no descartan que haya ocurrido cierta disminución inicial como ha sido descrita en otros trabajos¹².

La explicación de las cifras mayores de calcemia podría darse por una simple suma de efectos entre el APD a bajas dosis y la vitamina D o el calcio. Sin embargo también deben considerarse posibles interacciones debidas a equivocación en las tomas de APD y calcio, o problemas de biodisponibilidad que afecten la fracción absorbible del bisfosfonato.

Por otra parte, un 27% de las mujeres que reciben concomitantemente calcio y un 33% de las que además de calcio reciben vitamina D, presentan un índice mayor que el basal, que indicaría una pobre acción del bisfosfonato en esos casos. Este porcentaje coincide con el de pacientes pobremente respondedores o respondedores lentos

al aumento de densidad mineral ósea, determinados en otros trabajos donde sí se ha podido valorar dicho parámetro^{13, 15}.

Llama la atención el hecho de que no hayan descendido los índices promedio de HOP/Cr pese al aumento medio de la creatininemia, sin embargo esta observación puede estar sesgada por las variaciones ocurridas individualmente, donde pocos datos dispersos pueden influir en las variaciones mínimas de los promedios del grupo. Así se ha visto en estas pacientes que el índice HOP/Cr aumenta en algunas y no siempre ello ocurrió en quienes aumentó la creatininemia.

En mujeres con osteoporosis, la decisión de suplementar con calcio debería tomarse en aquellos casos donde se sospecha un aporte dietario muy disminuido y no en base a la supuesta acción de APD sobre la calcemia. Además las sales de calcio producen frecuentes manifestaciones digestivas que pueden asociarse a las propias de APD por lo que si se limita la prescripción a las cantidades estrictamente necesarias podría mejorarse la tolerancia general del tratamiento y con ello el cumplimiento integral del mismo.

Summary

Effect of low doses of oral pamidronate (APD) on the calcemia of osteopenic or osteoporotic patients

Oral pamidronate (APD) at high doses (400-900 mg/day) is employed as antiresorptive agent for the treatment of Paget's disease. In some occasions hypocalcemia may occur, and is interpreted as a relative overdosage. To avoid this complication and the consequent PTH release, supplementation with calcium salts is recommended. In osteoporotic syndromes, APD is prescribed at a lower dosage (200 mg/day) and currently calcium or vitamin D are also systematically added. But at this low dose the antiresorptive activity is partial and transient. In order to observe the effects on calcemia of multiple therapy, data from 129 postmenopausal women with the diagnosis of osteopenia or osteoporosis treated with 200 mg/day of APD soft capsules during 6-10 months, were gathered retrospectively. The first group (n: 13) received APD alone; the second group was supplemented with 1 g/day calcium salts (n: 61); the third group received 0.015-0.025 mg/day vitamina D (n: 10); and the fourth received both calcium plus vitamin D (n: 45). In samples

of 24 h, urine, calcium, creatinine, hydroxyproline, and serum total calcium were measured before and after therapy. No hypocalcemia was detected. All groups, except the one treated with APD alone, showed a significant trend to increase their calcemia values between normal ranges (Table 1, 2). Only in one patient treated with APD + Ca + vitamin D, hypercalcemia was detected. Measuring HOP/Cr and Ca/Cr in urine as resorption markers, showed that 27% of the APD + Ca group and 33% of the APD + Ca + vitamin D group showed scant or any repercussion on mentioned resorption indexes, meaning that the response to APD could be hindered in those cases. In conclusion, while using low doses of oral APD, calcium salts should not be systematically recommended. There is no trend to hypocalcemia. Furthermore, calcium salts may favor drug interactions and so induce digestive side effects or poor responses. Calcium supplementation should be prescribed only on the basis of low calcium diet and not to prevent APD collateral effects on calcemia.

Agradecimiento

Los autores agradecen las observaciones efectuadas por el Dr. Carlos Mautalen que han facilitado y contribuido a la interpretación de los datos aquí presentados. Este trabajo fue parcialmente financiado con un subsidio de investigación de Gador S. A. (1993), Buenos Aires.

Bibliografía

1. Peck WA. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
2. Nilas L. Assessment of the physiological bone loss in women with special emphasis on the menopausal changes, Copenhagen: 1991; Laegeforeningens Forlag.
3. Thiébaud D, Jaeger Ph, Jacquet AF, Burckhard P. Dose-response in the treatment of hypercalcaemia of malignancy by a single infusion of the bisphosphonate AHPBP. *J Clin Oncol* 1988; 6: 762-8.
4. Fromm GA, Vega E, Plantalech L, Galich AM, Mautalen CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involutional osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 129-33.
5. Papapoulos SE, Landman JO, Bijvoet OLM, et al. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Bone* 1992; 13: A41-9.
6. Valkema R, Papapoulou V, Pauwels EKJ, Bijvoet OLM, Papapoulos SE. No evidence of cumulative effects of low dose APD on bone remodelling during four year continuous treatment in osteoporosis. *J*

- Bone Miner Res* 1989; 4: S370.
7. Spivacow FR, Roldán EJA, del Valle EE, et al. Tolerance of pamidronate (APD) soft capsules in 755 patients. *Bone Miner* 1992; 17 (Supl): 150.
 8. Johnson C Jr. Osteoporosis. *Henry Ford Hosp Med* 1983; 31: 223-6.
 9. Kivirikko KI, Laitinen O, Prockop DJ. Modifications of a specific assay for hydroxyproline in urine. *Ann Biochem* 1967; 19: 249-57.
 10. Devlin RD, Fenton AJ, Grill V, et al. Long term elevation of $1,25(\text{OH})_2$ after short term i.v. aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) in Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1989; 4: S299.
 11. Papapoulos SE, Harinck HJ, Bijvoet OLM, Gleed JH, Fraher LJ, O'Riordan JLH. Effects of decreasing serum calcium on circulating parathyroid hormone and vitamin D metabolites in normocalcemic patients treated with APD. *Bone Miner* 1986; 1: 69-78.
 12. Adamis S, Frijlink WB, Bijvoet OLM, O'Riordan JLH, Clements TL, Papapoulos SE. Regulation of calcium absorption by $1,25$ dihydroxy-vitamin D. Studies of the effects of a bisphosphonate treatment. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 317-20.
 13. Devogelaer JP, Huaux JP, Nagant de Deuxchaisnes C. Bisphosphonate therapy with APD in involutional osteoporosis with vertebral crush fractures. En: Christiansen C, Johansen JS (eds.), *Proc Third International Symposium on Osteoporosis*, Copenhagen, Osteopress, 1990; 950.
 14. Fromm GA. El tratamiento del síndrome osteoporótico con el aminopropiliden-bisfosfonato (APD). *Rev Arg Endocrinol Metab* 1987; 24 (Supl): 28-32.
 15. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1595-9.

- - - -

But to succeed in science, you need a lot more than luck. And it's not enough to be smart - lots of bright people get nowhere in life. In my view, you have to combine intelligence with a willingness not to follow conventions when they block your path forward. For me it meant doing lots of things a little differently than most people. And these have become my rules for success.

Pero para tener éxito en ciencia, se necesita mucho más que suerte. Y no basta ser muy listo, muchos lo son y no llegan a nada en la vida. En mi opinión, se debe combinar inteligencia con la determinación de dejar de lado el convencionalismo que bloquea el próximo paso. Para mí, ésto significó hacer muchas cosas en forma diferente de los demás. Y ésto se convirtió en mis reglas para el éxito.

James D. Watson

Succeeding in science: some rules of thumb. *Science* 1993; 261: 1812