

## Cartas al Director

### Resultados de la intervención farmacéutica en la dosificación de zoledronato en función del aclaramiento de creatinina estimado

*Sr. Director:*

El ácido zoledronato es un bisfosfonato que actúa principalmente en el hueso; es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica y también posee varias propiedades antitumorales, que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de la metástasis ósea.

Existen casos publicados de hipocalcemia sintomáticas (espasmos, parestesia, aumento intervalo QT, etc.) y nefrotoxicidad (aumento de los niveles de creatinina sérica y nefrotoxicidad tubular, caracterizada por la degeneración de las células tubulares y apoptosis) producidas por la administración de zoledronato. En los casos recogidos, la mayoría de las hipocalcemia y nefrotoxicidades ocurrieron en pacientes con mieloma múltiple<sup>1,2</sup>, aunque también existen casos descritos en pacientes con cáncer de próstata<sup>3</sup>, enfermedad de Paget<sup>4</sup>, cáncer de mama<sup>4</sup>, tumor carcinoide metastásico<sup>5</sup>, carcinoma de vejiga<sup>6</sup> y cáncer de pulmón<sup>6</sup>.

En un estudio retrospectivo<sup>7</sup>, se comprobó que 42 de los 446 pacientes a los que se les administró zoledronato presentaron deterioro de la función renal, siendo necesaria la suspensión del tratamiento en 8 casos. En otro estudio realizado<sup>4</sup> en pacientes con cáncer de próstata refractarios a hormonas con metástasis ósea, la alteración de la función renal se observó en el 23,8% de los pacientes tratados.

Los casos de hipocalcemia y nefrotoxicidad producidas por la administración de zoledronato son más frecuentes en aquellos pacientes que parten de una función renal alterada. Por esto es conveniente el seguimiento de la función renal de todos los pacientes candidatos a ser tratados con zoledronato tanto antes como durante el tratamiento. Se recomienda también en todos los pacientes con mieloma múltiple medir los niveles plasmáticos de calcio, magnesio y vitamina D<sub>2</sub>.

En diciembre de 2004, la FDA publicó unas recomendaciones para ajustar la dosis de zoledronato. Las dosis recomen-

das fueron calculadas teniendo en cuenta que el aclaramiento de zoledronato depende del aclaramiento de creatinina; se asume que el área bajo la curva (ABC) adecuado es de 0,66 mg\*h/l (área bajo la curva obtenida con un aclaramiento de creatinina de 75 ml/min).

La dosis recomendadas por la FDA e incorporadas a ficha técnica europea en marzo del 2006, según el aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault son las siguientes: aclaramiento de creatinina basal mayor de 60 ml/min: 4 mg; entre 50-60 ml/min: 3,5 mg; entre 40-49 ml/min: 3,3 mg; entre 30-39 ml/min: 3 mg. En aquellos pacientes que presenten un aclaramiento por debajo de 30 ml/min no se recomienda la administración, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos, por lo que no existen datos de eficacia y seguridad.

El objetivo de esta carta es presentar la experiencia en un hospital comarcal de 400 camas, donde los servicios de hematología, urología y ginecología son los principales prescriptores de zoledronato.

En marzo de 2005, tras publicarse las recomendaciones de la FDA, se decidió iniciar un seguimiento de la función renal de todos los pacientes a los que se les prescribía zoledronato; hasta esta fecha la dosis administrada a todos los pacientes fue de 4 mg, independientemente de la función renal.

Antes de iniciar el programa de seguimiento, farmacia comunicó a los médicos prescriptores la necesidad de realizar un seguimiento de la función renal de los pacientes tratados con zoledronato, tanto al inicio como a lo largo del tratamiento. Se les propuso solicitar, al menos de forma bimensual, una analítica para valorar la función renal y así poder ajustar la dosis de zoledronato según las recomendaciones de la FDA.

Tras recibir la orden médica de los pacientes con zoledronato, el farmacéutico comprueba la última analítica del paciente, calcula el aclaramiento de creatinina según la fórmula Cockcroft y Gault y la dosis que le correspondería a cada paciente. Se informa al médico en aquellos casos donde se requiere ajustar la dosis. Cuando no se conoce el peso del paciente, se calcula el aclaramiento con un peso de 60 kg para las mujeres y 70 kg para los hombres.

Durante los dos primeros años, se realizaron 1.351 prescripciones de zoledronato para 174 pacientes (Tabla I). Se precisó ajustar

**Tabla I.** Resultado de las recomendaciones de ajuste posológico de zoledronato según la función renal estimada

	Hematología	Urología	Ginecología	Total
Nº de prescripciones	670	314	367	1.351
Nº de pacientes	77	46	51	174
Nº de pacientes con Cl < 60	214	113	36	363
% intervenciones aceptadas	59%	82%	86%	69%
Media de Cl pretratamiento	70,3	78,9	76,7	74,7
Media Cl en el seguimiento	64,8	74,0	77,8	72,1
% pacientes con Ca < 8,1	74%	30%	20%	46%

Cl: aclaramiento de creatinina (en ml/min); Ca: calcio sérico (en mg/dl).

la dosis en 363 casos (27%), la mayoría de los ajustes se requirieron en el servicio de hematología (214 ajustes de 670 prescripciones). Esto puede ser debido a que estos pacientes, diagnosticados de mieloma múltiple, presentan generalmente una alteración de la función renal debida a la propia enfermedad.

De todas las intervenciones realizadas, el 69% fue aceptada por los médicos, en el resto de los casos se administró 4 mg. Se ha podido observar que cuando se aconseja reducir la dosis, los prescriptores son partidarios de ajustar (en 89% de los casos se redujo la dosis), pero cuando el paciente presenta un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min no suelen suspender el tratamiento (sólo se suspendieron el 15% de las dosis que no debían administrarse) ante la ausencia de una alternativa mejor.

A lo largo de este tiempo se ha conseguido un mejor control analítico de la función renal (se piden analíticas más frecuentemente) y cada vez son más las prescripciones donde se pauta "zoledronato según farmacia".

Una limitación del estudio es desconocer si la monitorización del ácido zoledronato ha disminuido la incidencia de toxicidad. En el periodo mencionado, 81 (46%) pacientes han sufrido una disminución del calcio plasmático total por debajo de 8,1 mg/dl (pero ignoramos cuál era la incidencia de hipocalcemia previa a la monitorización). Los pacientes no han sufrido una gran variación en el aclaramiento de creatinina a lo largo del tratamiento; antes de administrar la primera dosis de ácido zoledronato el aclaramiento medio que presentaban los pacientes era de  $74,7 \pm 26,9$  ml/min, y tras la última dosis  $72,1 \pm 35,04$  ml/min.

Sería recomendable realizar más estudios con aquellos pacientes que presentan un aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min para poder precisar la dosis necesaria para esta población.

Por otro lado, se está empezando a recomendar la utilización de la fórmula MDRD como indicador de la función renal<sup>8</sup>, esta fórmula no tiene en cuenta el peso (muchas veces desconocido) por lo que es más fácil su aplicación en la práctica clínica que la de la fórmula de Cockcroft-Gault. Hay que tener en cuenta que en los ensayos clínicos realizados hasta ahora, generalmente, se ha usado la fórmula de Cockcroft-Gault para valorar la función

renal, por lo cual los ajustes de dosis que se recomiendan en las fichas técnicas dependerán de la función renal según esta última fórmula. Podría ser útil, que a partir de ahora, en los ensayos clínicos que se vayan a realizar, se utilizase la fórmula MDRD para valorar la función renal, de esta forma se podrán recomendar ajustes de dosis según esta última fórmula.

O. Mora Atorrasagasti, U. Lertxundi Etxeberria, J. Peral Aguirregoitia, M. J. Martínez Bengoechea

*Servicio de Farmacia. Hospital Galdakao-Usansolo. Vizcaya*

## Bibliografía

1. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64: 281-9.
2. Henley D, Kaye J, Walsh J, Cull G. Symptomatic hypocalcaemia and renal impairment associated with bisphosphonate treatment in patients with multiple myeloma. *Intern Med J* 2005; 35: 726-8.
3. Oh WK, Proctor K, Nakabayashi M, Evan C, Tormey LK, Daskivich T, et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Cancer* 2007; 109: 1090-6.
4. Peña JM, Vicente C, Pernaute R, Vives P. Fracaso renal agudo inducido por ácido zoledronato (zometa). *Nefrología* 2006; 26: 502-3.
5. Tanvetyanon T, Choudhury AM. Hypocalcemia and azotemia associated with zoledronic acid and interferon alfa. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 418-21.
6. Peter R, Mishra V, Fraser WD. Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. *BMJ* 2004; 328: 335-6.
7. McDermott RS, Kloth DD, Wang H, Hudes GR, Langer CJ. Impact of zoledronic acid on renal function in patients with cancer: Clinical significance and development of a predictive model. *J Support Oncol* 2006; 4: 524-9.
8. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, De Francisco ALM, et al. Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006; 26: 658-65.