



ORIGINAL BREVE

Influencia del tiempo de perfusión de pamidronato en la función renal de pacientes con mieloma múltiple ☆

F. Sierra^{a,*}, E. Román^a, C. Barreda^a, M. Moleón^a, J. Pastor^a y A. Navarro^b

^aServicio de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería, Huércal-Overa, Almería, España

^bServicio de Hematología, Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería, Huércal-Overa, Almería, España

Recibido el 24 de noviembre de 2008; aceptado el 9 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 22 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Pamidronato;
Zoledronato;
Bifosfonatos;
Insuficiencia renal;
Mieloma múltiple

KEYWORDS

Pamidronate;
Zoledronate;
Biphosphonates;
Renal failure;
Bone metastasis;

Resumen

Introducción: La administración de bifosfonatos requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Objetivos: Analizar la evolución de la función renal tras reducir 2 h el tiempo de infusión de pamidronato en pacientes con mieloma múltiple.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes que presentaban mieloma múltiple y metástasis óseas tratados con pamidronato administrado en 4 h. Se elaboró un protocolo conjunto con Hematología para administrar pamidronato en 2 h, realizándose un seguimiento prospectivo de la función renal de dichos pacientes.

Resultados: Un total de 6 pacientes recibieron pamidronato en 4 h. Posteriormente, todos recibieron la administración en 2 h, y uno de ellos (16,6%) evidenció alteración de la función renal.

Discusión: La reducción en el tiempo de administración de pamidronato no mostró variaciones significativas en la función renal de los pacientes. Esta práctica terapéutica podría mejorar la calidad de vida de los pacientes, al disminuir el tiempo de estancia hospitalaria, sin empeorar su función renal.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effect of pamidronate infusion time on renal function in patients with multiple myeloma

Abstract

Introduction: Administration of biphosphonates in patients with renal failure requires a dosage adjustment.

☆ Declaración preliminar: este artículo ha sido parcialmente publicado en el V Congreso de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria, en Sevilla 2008.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: currosg@hotmail.com (F. Sierra).

Multiple myeloma;
Adverse effects

Objectives: Analyse renal function evolution in multiple myeloma patients after reducing infusion time for 90 mg pamidronate by 2 h.

Methods: In 2007, a retrospective study was carried out on all patients who presented multiple myeloma and bone metastasis treated with pamidronate administered every 4 h. Following a review of the literature, a protocol for administering pamidronate every 2 h was created in partnership with Haematology, and a specific dose reduction framework was established for patients with baseline renal failure. Additionally, a prospective follow-up study of those patients' renal function was completed to analyse its evolution after the change in infusion time.

Results: A total of six patients received 90 mg pamidronate every 4 h. 33.32% of the patients (2/6) presented baseline renal insufficiency, and therefore needed to have the pamidronate dose adjusted according to the new protocol. Subsequently, all of them received the treatment every 2 h, and one patient (16.6%) experienced altered renal function after two treatment cycles.

Discussion: Reducing administration time for pamidronate from four to 2 h did not lead to significant variations in patients' renal function. This therapeutic practice can improve patients' quality of life by shortening their hospital stay without aggravating their renal function.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los bifosfonatos son el estándar de tratamiento para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE)^{1,2} en pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple (MM) con metástasis óseas, complicación que padecen hasta la mitad de dichos pacientes^{3,4}. Numerosos estudios demuestran la efectividad tanto de pamidronato (90 mg) como de zoledronato (4 mg) en la prevención de ERE^{5,6,7}. Ambos fármacos presentan una eficacia similar, pero la ventaja que presenta zoledronato en cuanto al tiempo de administración frente a pamidronato (15 min frente a 2–4 h) se ha visto reducida por la aparición de una alerta de seguridad, tanto, que indica que existe un factor de riesgo de 9,5 de desarrollar osteonecrosis mandibular al recibir zoledronato en lugar de pamidronato^{8,9}.

Pero, además, los bifosfonatos pueden producir efectos adversos renales, que en el caso de la administración intravenosa se relacionan con la dosis administrada y el tiempo de perfusión, acrecentándose al aumentar la velocidad de perfusión, lo que implica monitorizar la función renal de los pacientes^{7,9}.

Sin embargo, existe cierta controversia en cuanto a su tiempo de infusión, puesto que, según indica su ficha técnica¹⁰, se debe administrar una dosis de 90 mg durante 2 h en el caso de tratar a pacientes con cáncer de mama, mientras que en pacientes con MM se recomienda administrar los 90 mg durante 4 h. En cambio, en algunos de los estudios en los que se basó su aprobación para la indicación en MM⁷ y en la última actualización de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹¹ se recomienda administrarlo en 2 h en pacientes con MM.

Por tanto, nos planteamos como objetivo evaluar la toxicidad renal en pacientes con MM tratados con pamidronato en perfusión intravenosa de 4 y de 2 h de duración.

Métodos

Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de la toxicidad renal de los pacientes con MM tratados con

pamidronato infundido en 4 h, obteniéndose vía intranet las analíticas de los pacientes *antes de empezar* a ser tratados con pamidronato, así como si el recibir el fármaco en 4 h había modificado su función renal. Tras una revisión bibliográfica sobre la forma de administración del pamidronato y su toxicidad renal, se realizó una reunión con el Servicio de Hematología consensuando un protocolo, de manera que ambos servicios acordaron utilizar pamidronato para la prevención de ERE en pacientes con MM, infundiéndolos en 2 h, en vez de en 4 h como se venía haciendo.

Desde ese momento, se realizó un seguimiento prospectivo de la función renal de todos los pacientes previo a cada ciclo de tratamiento (de 2 h de infusión).

En cuanto al ajuste de dosis por IR, si bien no hay pautas específicas de reducción de dosis según la función renal para pamidronato, la ASCO propone disminuir la dosis estándar de 90 mg en caso de IR preexistente, de manera análoga a la disminución de dosis que se introdujo en la ficha técnica de zoledronato, aunque sin especificar cuánto. Por tanto, y sobre la base de la propuesta de la ASCO, acordamos el siguiente protocolo de inicio de dosis (tabla 1). Éste también se aplicó a los pacientes que ya estaban siendo tratados con pamidronato en 4 h, según su aclaramiento previo a la administración de la dosis en 2 h, ya que, como se ha comentado, la nefrotoxicidad parece relacionada con el tiempo de infusión.

A su vez, en pacientes que desarrollaron IR sin otra causa aparente durante el tratamiento, la ASCO recomienda la

Tabla 1 Protocolo de disminución de dosis y tiempo de infusión según el aclaramiento de creatinina basal

Aclaramiento de creatinina inicial (ml/h)	Dosis recomendada de pamidronato (mg)
> 60	90 en 2 h
50–60	80 en 2 h
40–50	70 en 2 h
30–39	60 en 2 h
< 30	60 en 4 h

supresión radical de pamidronato, pudiendo reiniciarse a la misma dosis inicial (en función del aclaramiento de creatinina basal) cuando se reestablecieron los niveles de creatinina dentro del intervalo del $\pm 10\%$ de los niveles basales. Se consideró IR como el aumento de creatinina sérica en 0,5 mg/dl para pacientes con creatinina sérica basal inferior a 1,4 mg/dl, y aumentos de 1 mg/dl, para pacientes con creatinina sérica basal superior a 1,4 mg/dl, definición usada en la mayoría de los ensayos clínicos y adoptada por la propia ASCO.

Puesto que nuestro nuevo tiempo de administración no se ajusta al especificado por la ficha técnica, se redactó un consentimiento informado, que debía ser cumplimentado por el paciente antes de iniciar tratamiento y así poder disminuir el tiempo de administración.

Medida de la toxicidad

En este estudio usamos la última versión de los criterios comunes de toxicidad de la OMS CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)¹² (tabla 2).

Resultados

El estudio se realizó en un hospital comarcal de cuarto nivel, en el cual se incluyeron 6 pacientes (3 hombres y 3 mujeres) diagnosticados de MM, con una edad media de 75 años (rango: 69–82) y una media de 11 ciclos (rango: 4–16).

Los datos de función renal previa y posterior a la administración de pamidronato, la dosis recibida y el

número de ciclos de cada uno de ellos se presentan en la tabla 3.

El 33,3% (2/6) de los pacientes presentaba una insuficiencia renal basal, por lo que requirieron ajuste de la dosis de pamidronato a 80 mg.

De los 6 pacientes, 5 presentaron una función renal muy conservada durante todo el período del estudio, tanto con el fármaco infundido en 4 como en 2 h, sin alcanzar variaciones del 10% de la creatinina inicial en ningún momento, si bien en uno de los pacientes la enfermedad progresó causando el fallecimiento de éste.

En el único paciente que sufrió un deterioro de su función renal (paciente 6) que a juicio del clínico también se debía a una progresión de la enfermedad, el aclaramiento disminuyó de 57 a 31 ml/h. Si nos fijásemos en la creatinina sérica, pasó de 1,41 a 2,23 (+0,82 mg/dl), no aumentando más de 1 mg/dl, con lo que teóricamente no estaba indicado el cese del tratamiento. Por tanto, y aplicando la escala de toxicidad de la OMS, sólo un paciente tuvo una toxicidad grado 2, que el clínico no consideró atribuible al pamidronato; aun así, por deterioro general, se decidió suspender el tratamiento.

Discusión

Nuestro estudio revela cómo una estrecha relación entre el Servicio de Farmacia y el de Hematología permitió mejorar la satisfacción de los usuarios al disminuir su tiempo de estancia hospitalaria, sin afectar de una manera significativa la función renal de éstos, ya que pese a que tuvimos una toxicidad grado 2, el clínico no la consideró relacionada con el tratamiento y es similar a los datos de la literatura

Tabla 2 Criterios comunes de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud

Evento adverso	Grado de toxicidad				
	1	2	3	4	5
Creatinina	<LSN–1,5 ×	LSN < 1,5–3,0	LSN < 3,0–6,0	<LSN × ULN	Muerte

LSN: límite superior de la normalidad.

Tabla 3 Características de los pacientes incluidos

Paciente y n.º de ciclos totales (2 y 4 h)	Aclaramiento de creatinina, ml/h				
	Basal (antes de la 1.ª dosis de P en 4 h)	Antes de la 1.ª dosis de P en 2 h	Infusiones de 2 h		
			Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 6
Paciente 1: 16 ciclos	60	62 (ciclo 15)	64	Muerte	–
Paciente 2: 13 ciclos	97	95 (ciclo 7)	97	95	97
Paciente 3: 11 ciclos	62	62 (ciclo 5)	57	55	52
Paciente 4: 11 ciclos	55	55 (ciclo 5)	54	54	55
Paciente 5: 11 ciclos	86	87 (ciclo 5)	89	89	86
Paciente 6: 4 ciclos	53	57 (ciclo 2)	36	31	–

Se utilizó la fórmula de MDRD-4¹³ para el cálculo del aclaramiento de creatinina.

Los pacientes 4 y 6 recibieron 80 mg en vez de 90 mg a partir del ciclo 1 (primer ciclo de 2 h de infusión) según protocolo establecido en la tabla 1.

P: pamidronato.

médica, que la cifran en el 12%¹⁴. Simultáneamente, mejora la seguridad del paciente al realizar un seguimiento prospectivo de su función renal, lo que permite disminuir la toxicidad del fármaco. Pensamos que este estudio sirve de punto de partida a posibles investigaciones futuras, sobre todo por el hecho de establecer un cuadro de reducción específico de dosis para el pamidronato en pacientes con IR preexistente, y el de cuestionar algunas de las directrices actuales que no parecen basarse en la mejor evidencia disponible. Así, y aunque usásemos los criterios de la ASCO para definir IR e interrumpir los tratamientos, creemos que esta ley del “todo o nada” alberga importantes limitaciones. Primero, el suspender categóricamente el fármaco si pasa un punto de corte (+0,5 o +1 mg/dl respecto al basal) sin recomendar disminuciones de dosis; así, en nuestro paciente, que presentó un deterioro de la función renal, las recomendaciones indican mantener la dosis por no llegar a la definición de IR, siendo quizás más adecuado disminuir la dosis a 60 mg, tal y como muestra nuestra tabla de dosis inicial de pamidronato, en vez de esperar a que, o se estabilizara la creatinina y continuara con la dosis plena, o aumentara y se interrumpiera el tratamiento.

Segundo, y aún más llamativo, es que dicho punto de corte se base en la determinación de la creatinina sérica y no del aclaramiento de creatinina, cuando numerosos trabajos^{15,16} demuestran que hay una mejor correlación entre el aclaramiento de creatinina (calculado con cualquiera de los métodos existentes) y el deterioro de la función renal, que entre la creatinina sérica y dicho daño renal, especialmente en pacientes de edad avanzada, como suelen ser los pacientes con MM. Un ejemplo es el estudio que se realizó en Canadá con 2.781 pacientes, en el que la mitad de los pacientes presentaba valores de creatinina sérica normal y filtrado glomerular disminuido¹⁷.

Este estudio presenta numerosas limitaciones, como el bajo número de pacientes debido a la naturaleza del hospital y su prevalencia, lo que impide realizar análisis estadísticos. A su vez, no pasamos ningún cuestionario validado de calidad de vida que pueda refrendar la conclusión de que los pacientes aumentaban su satisfacción al pasar de una infusión del fármaco de 4 h a una de 2 h, lo que nos impide cuantificarlo, pero sumado a la pequeña casuística que teníamos nos hizo desestimarlos. Aun así, creemos que la interacción con hematología en concreto y con el resto de los servicios en general es fundamental para el desarrollo de la farmacia y permite el uso racional y seguro de los medicamentos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Coleman RE. Management of bone metastases. *The Oncologist*. 2000;5:463–70.
2. Kanis JA, McCloskey EV. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cancer*. 2000;88:3022–32.
3. Gridelli C. The use of bisphosphonates in elderly cancer patients. *The Oncologist*. 2007;12:62–71.
4. Cristofanilli M, Hortobagyi GN. Bisphosphonates in the management of breast cancer. *Cancer control*. 1999;6:241–6.
5. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blaney D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases: Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335:1785–91.
6. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *Myeloma Aredia Study Group*. *N Engl J Med*. 1996;334:488–93.
7. Rosen LS, 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: A randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003;98:1735–44.
8. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: A single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol*. 2006;134:620–3.
9. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115–7.
10. Ficha técnica de Aredia® [consultado 12/11/2008]. Disponible en: <http://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?me todo=verFichaWordPdf&codigo=62132&formato=pdf&formulario=FICHAS>.
11. 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.
12. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003. Disponible en: <http://ctep.cancer.gov>.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greend T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
14. Djulbegovic B, Wheatley K, Ross J, Clark O, Bos G, Goldschmidt H, et al. Bifosfonatos para el mieloma múltiple (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3.. Oxford: Update Software Ltd.; 2008. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
15. Fernández-Fresnedo G, De Francisco AL, Rodrigo E, Pinera C, Herráez I, Ruiz JC, et al. Insuficiencia renal “oculta” por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología*. 2002;22:95–7.
16. Strocchi E, Fiumi N, Mulé R, Malini PL, Ambrosioni E. Plasma creatinine greatly underestimates the degree of renal function impairment in elderly inpatients. *J of Hypertens*. 2003;21:S84.
17. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levian A. Screening for renal disease using serum creatinine. What are we missing? *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1042–6.