



Fracaso renal agudo inducido por ácido zoledrónico (zometa)

J. M. Peña, C. Vicente*, R. Pernaut y P. Vives

Servicio de Nefrología. Hospital de Barbastro (Huesca). *Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

Sr. Director:

El ácido zoledrónico (Zometa, Novartis Pharmaceuticals) es un nuevo bifosfonato más potente que sus antecesores. Se utiliza, entre otras indicaciones, para el tratamiento de las metástasis óseas del mieloma múltiple y de otros tumores sólidos. Este fármaco es potencialmente nefrotóxico.

Describimos el caso de una paciente que presentó un fracaso renal agudo severo asociado a su utilización, requiriendo tratamiento mediante hemodiálisis.

Paciente de 76 años de edad con antecedentes de cáncer de mama diagnosticado en 1997, siendo tratada con mastectomía total modificada y radioterapia. Posteriormente presentó progresión locorregional (letálicas) y sistémica (metástasis óseas y pleurales). Inició tratamiento con Zometa en octubre de 2004 a dosis de 4 miligramos endovenosos administrados en 15 minutos cada tres semanas. También recibía tratamiento con un antiestrogéno de segunda línea (Faslodex, fulvestrant, 25 miligramos IM al mes). Al inicio del tratamiento con Zometa la creatinina sérica era de 0,9 mg/dl y en el último control previo al ingreso era de 1,3 mg/dl. Ingresó en noviembre de 2005 tras detectarse en analítica de control en oncología: creatinina = 12,3 mg/dl, urea = 434 mg/dl, potasio 7,2 meq/l, pH = 7,09, bicarbonato = 5,8 mmol/l, calcio = 6 mg/dl, hematocrito = 30%. Clínicamente refería astenia generalizada e inapetencia en los últimos días, sin disminución de la diuresis. A la exploración únicamente destacaba la presencia de linfedema en extremidad superior derecha y semiología de derrame pleural derecho, ambos ya conocidos. Se inició tratamiento mediante hemodiálisis observando una buena evolución clínica a corto plazo con corrección de las alteraciones metabólicas. Las sesiones de diálisis se prolongaron durante un mes durante el cual la función renal se recuperó parcialmente hasta estabilizarse la creatinina en

4 mg/dl. La mejoría clínica y analítica permitió interrumpir la diálisis y proceder al alta para seguir controles ambulatorios. El Zometa se suspendió definitivamente.

Las características clínicas y analíticas de nuestro caso apoyan la hipótesis de nefrotoxicidad por ácido zoledrónico. La relación temporal existente entre su administración, la aparición del daño renal y la recuperación parcial tras su retirada coinciden con otros casos publicados previamente. Tras alcanzar la circulación sistémica el ácido zoledrónico se excreta inalterado predominantemente por el riñón. El aclaramiento renal de los bifosfonatos excede la tasa de filtración glomerular, indicando la existencia de procesos de secreción tubular activa. Las biopsias renales de los pacientes afectados de nefrotoxicidad por Zometa muestran signos de necrosis tubular aguda tóxica caracterizada por cambios degenerativos de las células tubulares, pérdida del borde en cepillo y fenómenos de apoptosis. Todo ello en ausencia de anomalías glomerulares o intersticiales significativas¹. Los mecanismos de toxicidad tubular son equiparables a la acción del fármaco sobre los osteoclastos, con interferencia en su metabolismo energético. En ensayos clínicos y series de pacientes tratados con dosis de 4 mg se han descrito entre un 9-15% de casos con deterioro de la función renal^{2,3}. En una serie de 72 pacientes que presentaron nefrotoxicidad, 27 de ellos requirieron diálisis y 18 fallecieron. La insuficiencia renal se presentó tras una media de 56 días de tratamiento².

Para el manejo seguro del ácido zoledrónico y tal como recomienda el laboratorio que lo elabora es importante monitorizar regularmente la función renal, asegurar una adecuada hidratación y suspender el tratamiento si se detecta deterioro de la función renal. Para el primer objetivo es bien conocido por los nefrólogos que la creatinina sérica no es un buen marcador del aclaramiento renal en ancianos, sobre todo mujeres⁴. El aclaramiento basal de nuestra paciente al inicio del Zometa, calculado con la fórmula de Cockcroft, era de 53 ml/min, legando a ser de 33 ml/min en el control previo al ingreso, sin que por ello se disminuyese la dosis de 4 mg, únicamente indicada para aclaramientos superiores

Correspondencia: José María Peña Porta
Servicio de Nefrología
Hospital de Barbastro
Ctra. Nacional 240 s/n
22300 Barbastro (Huesca)
E-mail: pporta@hispavista.com

a 60 ml/min. Creemos que el caso presentado puede ayudar a concienciar sobre la necesidad de monitorizar adecuadamente la función renal cuando se manejan fármacos potencialmente nefrotóxicos⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Markowitz GS, Fine PL, Stack JI y cols.: Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (zometa). *Kidney Int* 64: 281-9, 2003.
2. Chang JT, Green L, Beitz J: Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 349: 1676-9, 2003.
3. Guarneri V, Donati S, Nicolini M, Giovannelli S, D'Amico R, Conte PF: Renal safety and efficacy of iv biphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *The Oncologist* 10: 842-8, 2005.
4. Fernández-Fresnedo G, De Francisco AL, Rodrigo E, Pinera C, Herráez I, Ruiz JC, Arias M: Insuficiencia renal «oculta» por la valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología* 22: 144-51, 2002.
5. Henrich WL: Nephrotoxicity of several newer agents. *Kidney Int* 67 (Supl.): s107-s109, 2005.