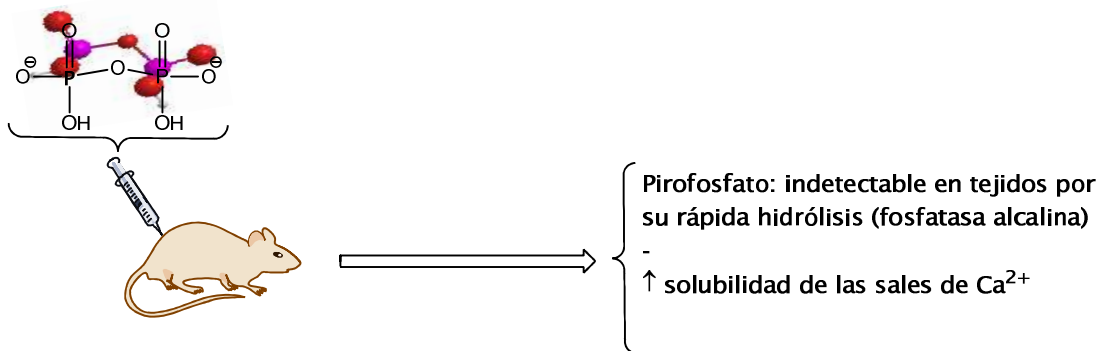


ÁCIDO ZOLEDRÓNICO: INFORME TÉCNICO

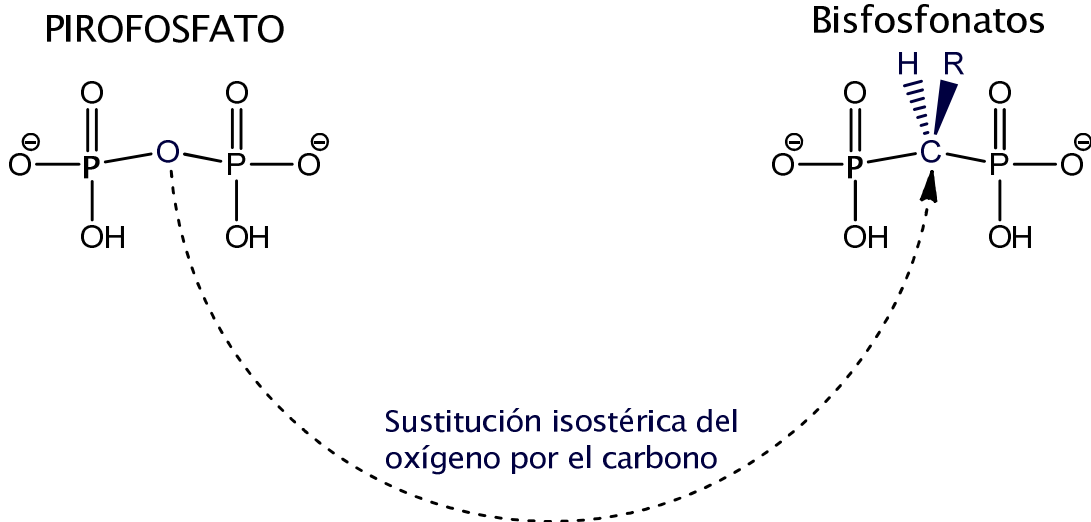
BREVE RESEÑA HISTÓRICA SOBRE LOS BISFOSFONATOS.-

Herbert Fleish en la Universidad de *Bern* (Confederación Helvética) descubrió que el plasma, la orina y la saliva, podían inhibir la precipitación del fosfato cálcico (CaH_2PO_4) debido a la presencia de pirofosfato inorgánico ($\text{P}_2\text{O}_7\text{H}_2^{2-}$).



El pirofosfato (como pirofosfato sódico) nunca se había detectado en los tejidos o fluidos orgánicos. Cuando era inyectada en animales de experimentación (roedores), se lograba impedir la precipitación del calcio en tanto en tejidos como en el hueso. El efecto logrado por el pirofosfato era incrementar la solubilidad de las sales cálcicas. Pero, al mismo tiempo el pirofosfato era indetectable, circunstancia que se explica por su rápida hidrólisis, en reacción catalizada por enzimas con actividad fosfatasa.

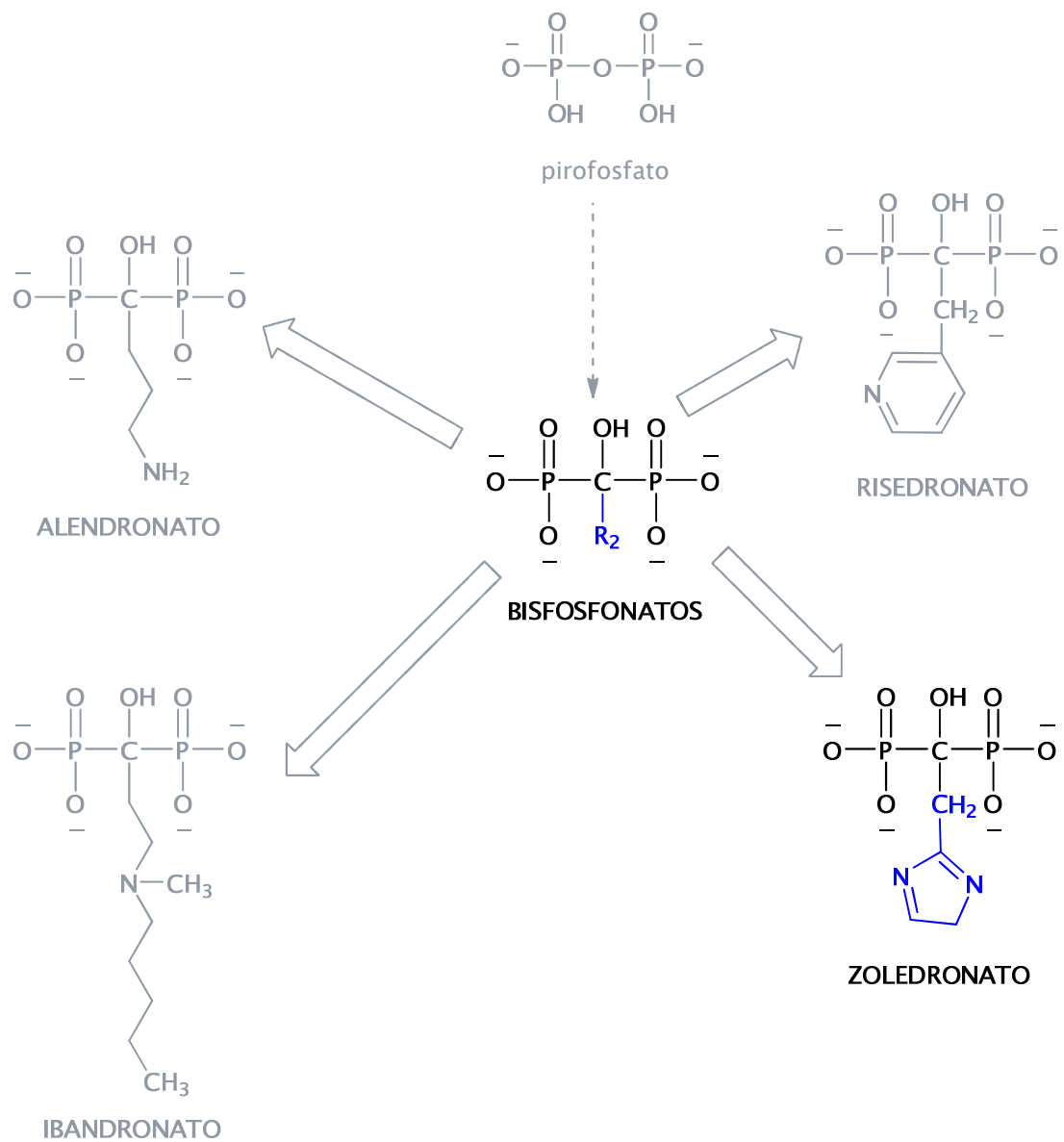
H. Fleish sintetizó un análogo del pirofosfato en el cual el átomo de oxígeno era reemplazado isostéricamente con un átomo de carbono: bisfosfonato.



La sustitución del átomo de carbono de la estructura básica del bisfosfonato ha dado lugar a los distintos fármacos disponibles.

Curiosamente, el primer uso de los bisfosfonatos fue su inclusión en pastas dentífricas para reducir la formación del sarro dental. Esto se explica porque [Procter&Gamble](#), un laboratorio muy interesado en la fabricación de pastas dentífricas, financió los trabajos de *Herbert Fleish* en la Universidad de *Bern*.

El primer bisfosfonato que se evaluó en estudios clínicos fue el Etidronato. Al principio se ensayaron dosis demasiado elevadas que dieron lugar a depósitos de tejido osteoide sobre los huesos. La reducción de las dosis ensayadas condujo a un balance más adecuado entre las actividades osteoblástica y osteoclástica. El tratamiento se mantenía en ciclos semestrales. Pronto se autorizó su empleo en la osteítis deformante (enfermedad de Payer); así como en el tratamiento de las hipercalcemias causadas por cáncer de mama y mieloma múltiple.





El ácido Zoledrónico (y el anión Zoledronato) es el primer bisfosfonato aprobado por la FDA ([*Food and Drug Administration*](#)) para el tratamiento de la osteoporosis con administración semestral o anual.

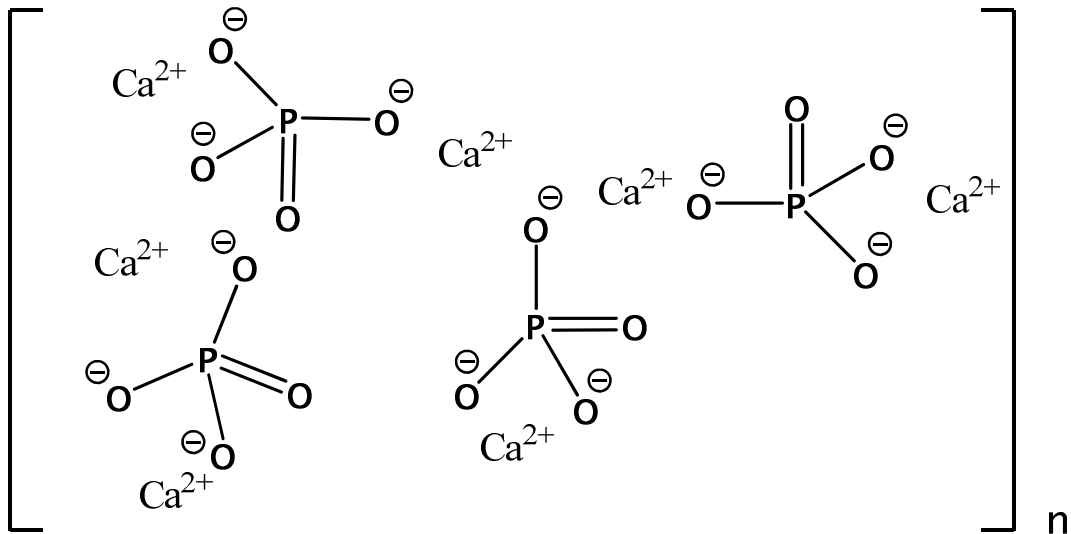
El nombre con que se ha registrado en USA es Reclast®, mientras en la Unión Europea se ha registrado como Zometa®.

Está indicado en dos entidades nosológicas:

- 1) Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.
- 2) Tratamiento de la osteítis deformante ([enfermedad de Paget](#)).
- 3) Corrección de la hipercalcemia secundaria a tumores malignos, mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos. Se considera hipercalcemia de origen tumoral cuando la **concentración de Ca²⁺ corregido respecto a la albúmina > 12mg/dL**. Los cuadros clínicos de hipercalcemia se manifiestan en fases avanzadas de la enfermedad, en pacientes terminales o pre-terminales. Y, en estas circunstancias, se debe sopesar la conveniencia de iniciar tratamiento para corregir la hipercalcemia o bien instaurar un tratamiento exclusivamente paliativo. No obstante, los cuadros de hipercalcemia también pueden presentarse durante las fases activas del tratamiento quimioterápico, como consecuencia de la resolución de algunas metástasis óseas debidas al propio tratamiento. En estas situaciones, está indicado el tratamiento intravenoso con bisfosfonato, además de otros tratamientos (hidratación intravenosa del paciente, furosemida, calcitonina y corticosteroides. Recordar que los bisfosfonatos tienen un inicio de acción de entre 1 día y 3 días, y una duración de acción de entre 20 días y 30 días, según las diferentes fuentes consultadas (*Micromedex Drug-Consults, Am J Health Syst Pharm* 2001). El tratamiento con ácido zoledrónico tiene la ventaja en relación con otros bisfosfonatos (clodronato, ibandronato, pamidronato) de un mayor índice de respuestas y un mejor perfil farmacocinético.

Mecanismo de acción.-

- a) Inhibición de la resorción ósea, integrándose en la estructura de hidroxiapatita.
- b) Inhibición de las [proteínas RAS](#).



estructura de hidroxiapatita

Consideraciones previas.-

El ácido Zoledrónico es el segundo bisfosfonato (el primero fue el ácido Ibandrónico) aprobado para el tratamiento de la osteoporosis por vía intravenosa (IV).

Como es bien sabido, la administración de bisfosfonatos por vía oral puede provocar acidez gástrica, irritación esofágica y esofagitis. Con objeto de garantizar una absorción adecuada, dado que se absorbe <1% de la dosis administrada, y en evitación de lesiones esofágicas, los bisfosfonatos “per os” han de tomarse después de ayunar durante toda la noche, en posición erguida y con suficiente agua (al menos 250ml). El paciente no debe ingerir nada, excepto agua, durante los 30 minutos siguientes a la toma del fármaco (60 minutos si se ha administrado Ibandronato) Pero, incluso siguiendo estas normas de manera escrupulosa, se han producido efectos gastrointestinales de relativa gravedad.

Farmacocinética.-

Aproximadamente el 40% de una dosis de ácido zoledrónico IV se elimina de manera inalterada en orina. Alrededor del 60% de la dosis inyectada se une al tejido óseo, desde donde se libera lentamente a la circulación sistémica. Esto tiene la ventaja de producir concentraciones bajas pero prolongadas en el tiempo. Los bisfosfonatos permanecen en el hueso hasta que se produce el remodelado óseo,

en ocasiones durante años; y esto trae como consecuencia que se puedan acumular durante tratamientos reiterados.

El hecho de que el tejido óseo constituye un reservorio del medicamento determina que, no obstante la casi perfecta correlación entre la función renal y el aclaramiento del ácido zoledrónico, no se considere necesario reajuste de la dosis en la insuficiencia renal leve a moderada, esto es cuando el aclaramiento de creatinina ("clearance") sea >10ml/minuto, y la creatinina sérica sea <4,5mg/dL (equivalente a 400mcM/L)¹.

No se dispone de información que justifique la administración en caso de insuficiencia renal grave (creatinina sérica > 4,5mg/dL).

Un 44% (\pm 18%) de la dosis administrada se recupera en orina al cabo de 24 horas de concluir la infusión del fármaco. El resto de la dosis se concentra en tejido óseo, que constituye un reservorio, desde donde se libera a la circulación sistémica muy lentamente.

La vida plasmática media ($T_{1/2}$) en plasma es de 7 días aproximadamente. Sin embargo, existen niveles detectables del fármaco en plasma hasta 28 días después de la administración intravenosa de una dosis de ácido zoledrónico.

Tras una sola dosis, se puede detectar ácido zoledrónico en hueso hasta 2 años después.

Posología.-

El vial de Zometa® contiene 4mg de ácido zoledrónico. Se reconstituye con la ampolla disolvente contenida en el envase, diluyéndose el vial reconstituido con 50ml de solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de glucosa al 5%.

La solución final se administra por infusión intravenosa durante un tiempo no inferior a 15 minutos.

Las soluciones conteniendo ácido zoledrónico no deben contener Ca^{2+} .

Al terminar la infusión, según el procedimiento descrito, se recomienda administrar Ibuprofeno o Paracetamol, al objeto de la sintomatología de las reacciones adversas fase aguda.

En los pacientes que reciben una perfusión anual para el tratamiento de la osteoporosis, hay que mantener el tratamiento diario con calcio y vitamina D, ambos por vía oral.

Este tratamiento está contraindicado de manera absoluta en pacientes con deterioro grave de su función renal (aclaramiento de creatinina < 35 ml/minuto).

Los ensayos clínicos publicados solo han evaluado los resultados de dosis únicas de ácido zoledrónico. Aun cuando el fabricante no recomienda repetir la administración al cabo de 1 año a los pacientes que no han respondido de manera adecuada a una primera dosis, según algunos estudios publicados (que no llegan a tener la entidad de ensayos clínicos), hasta un 25% de los pacientes refractarios a una primera dosis de 4mg, responden a una segunda dosis de 8mg, administrada transcurrido 1 año tras la primera dosis.

Efectos adversos.-

Efectos adversos durante el tratamiento de la osteoporosis.-

Los efectos adversos se observan en el 21% de todos los pacientes que reciben un primer tratamiento con 4mg de ácido zoledrónico.

Se puede desencadenar una reacción de fase aguda: fiebre, síntomas pseudogripales, cefaleas, artralgias o mialgias. Con Zometa® (el bisfosfonato inyectable para tratamiento de los cuadros hipercalcémicos), las reacciones antes descritas han persistido, a veces, durante meses, si bien esto es muy poco frecuente.

Las reacciones febriles son relativamente comunes tras la infusión del fármaco. Otros efectos adversos, menos comunes, incluyen: pancitopenia, fatiga, artralgias, náuseas, hipocalcemia, hipofosfatemia, confusión, aumento de la concentración de creatinina en suero, disgeusia y sed. La incidencia de los efectos adversos descritos varía entre el 1% y el 10% de todos los pacientes, según información proporcionada por el fabricante, [Novartis AG](#).

Con menor incidencia de los efectos descritos en el párrafo anterior, también se pueden presentar: dolor osteomuscular, dolor ocular y osteonecrosis mandibular. Este último efecto con una incidencia bajísima, se presenta casi exclusivamente tras la administración de bisfosfonatos por vía intravenosa y a las dosis usuales para la corrección de hipercalcemias en pacientes con cáncer y metástasis óseas.

Otra precaución con los bisfosfonatos es la excesiva supresión del remodelado óseo, que podría derivar en fracturas de los huesos largos.

En un estudio clínico, la fibrilación auricular grave fue más frecuente entre las mujeres tratadas con ácido zoledrónico que entre las que recibieron placebo. Este problema era ya conocido en las pacientes tratadas con alendronato (Fosamax®)

Efectos adversos cuando se usa para la corrección de la hipercalcemia asociada a procesos tumorales.-

Según datos proporcionados por la [Agencia Europea de Medicamentos](#) (EMA, de su acrónimo en inglés), los efectos adversos con una incidencia superior al 1% se resumen en la tabla siguiente:

Reacción adversa (dosis única de 4mg)	Incidencia porcentual
Fiebre	44,2%
Artralgia	8,1%
Mialgia	2,3%
Hipocalcemia	5,8%
Hipofosfatemia	12,8%
Hipopotasemia	11,6%
Hipomagnesemia	10,5%
Fallo renal agudo	1,2%
Deterioro de la función renal	4,7%
Uremia	2,3%
Alteraciones oftalmológicas	5,8%

Fuente: Informe EMA 2001

Efectos adversos renales.-

Los efectos adversos de tipo renal con más comunes con ácido zoledrónico que con cualquier otro bisfosfonato comercializado. El más cercano en cuanto a nefrotoxicidad es el pamidronato. Las incidencias de efectos adversos renales “ácido zoledrónico vs pamidronato” son 16,3% vs 9,7%. Sin embargo, la diferencia carece de significación estadística, pues tiene una p (probabilidad) $\approx 0,194$.

Así pues, cuando se administra ácido zoledrónico es necesaria una adecuada hidratación del paciente, evitando la administración simultánea de fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, furosemida), valorando el *status* renal del paciente antes y después de la perfusión. Si la función renal no es óptima, se recomienda que la infusión de una dosis de 4mg se lleve a cabo en un tiempo mínimo de 30 minutos.

Efectos adversos de tipo oftalmológico.-

El tratamiento con cualquier bisfosfonato lleva asociado riesgo de afectación oftalmológica, que suele manifestarse como uveítis, epiescleritis unilateral y escleritis.

Cualquier paciente que esté siendo tratado con bisfosfonatos y manifieste dolor ocular o pérdida de agudeza visual, deberá interrumpir el tratamiento y someterse a un exhaustivo examen oftalmológico.

Bibliografía.-

1. Skerjanec A, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function. [J Clin Pharmacol 2003; 43: 154-62.](#)
2. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Bisphosphonates and ocular inflammation. [Aust Adverse Drug React Bull 2004; 23: 7-8.](#)
3. Major P, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomised, controlled clinical trials. [J Clin Oncol 2001; 19: 558-67.](#)
4. Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid: a review of its use in the Management of bone metastases and hypercalcemia of malignancy. [Drugs 2003; 63: 417-37.](#)

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza