



ORIGINAL

Comparación de dos fórmulas de cálculo de filtrado glomerular en la dosificación del ácido zoledrónico

E. Ramírez Herráiz^a, N. Garrido Peño^a, R. Díez Fernández^a,
A.M. Iglesias Bolaños^b y M. Arteta Jiménez^a

^aServicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

^bServicio de Farmacia, Hospital del Sureste, Madrid, España

Recibido el 9 de abril de 2008; aceptado el 27 de noviembre de 2008

PALABRAS CLAVE

Ácido zoledrónico;
Aclaramiento de creatinina;
Bisfosfonatos;
Hipercalcemia;
Metástasis óseas;
Filtración glomerular;
Dosificación

Resumen

Objetivo: Validar la utilización de una fórmula que no requiera del peso del paciente (fórmula de Levey) para el cálculo del aclaramiento de creatinina en el ajuste de la dosificación del ácido zoledrónico.

Método: Estudio observacional prospectivo en el que se recogen durante un período de 8 meses las prescripciones de ácido zoledrónico realizadas en los servicios de Oncología y Hematología. Se realiza el ajuste de la dosis de ácido zoledrónico de acuerdo con el aclaramiento de creatinina obtenido mediante 2 ecuaciones diferentes: a) la fórmula de Cockcroft-Gault, que es la propuesta en la ficha técnica del medicamento, y b) la fórmula de Levey, que no requiere del peso del paciente para su cálculo.

Se comparan los resultados de dosificación de ácido zoledrónico de ambas ecuaciones con el programa estadístico SPSS, mediante la prueba de comparación de 2 medias calculando la t de Student-Fisher (T-test).

Resultados: La prueba t proporcionó un valor $t = -3,366$, con 112 grados de libertad y un grado de significación bilateral $p = 0,001$. La diferencia entre ambas medias \pm desviación estándar fue de $-0,051 \pm 0,162$, y el intervalo de confianza del 95%, $-0,082$ a $-0,021$.

A partir de los datos obtenidos en la prueba estadística T-test, el grado de significación bilateral $p = 0,001 < 0,05$ indicó que el resultado de la prueba era estadísticamente significativo.

Conclusiones: La diferencia de dosis obtenida al comparar ambos métodos de cálculo del filtrado glomerular es estadísticamente significativa, aunque sin relevancia clínica, con lo que se podría utilizar la fórmula de la Modification of Diet in Renal Disease 4 (Levey), si no disponemos del peso del paciente.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rdiez.hugf@salud.madrid.org (E. Ramírez Herráiz).

KEYWORDS

Zoledronic acid;
Creatinine clearance;
Bisphosphonate;
Hypercalcaemia;
Osseous metastases;
Glomerular filtration;
Dosage

Comparison of two formulae for the calculation of glomerular filtration in the dosage of zoledronic acid**Abstract**

Objective: To validate the use of a formula that does not require the patient's weight (Levey formula) for calculating creatinine clearance in the adjustment of the dosage of zoledronic acid.

Method: Prospective observational study in which zoledronic acid prescriptions in the Oncology and Haematology departments were recorded over the course of 8 months. The adjustment of the dose of zoledronic acid was carried out in accordance with creatinine clearance obtained using two different equations; the Cockcroft-Gault equation which is based on medical records, and the Levey formula which does not require the patient's weight for the calculation. The results of zoledronic acid dosage from both equations were compared using the SPSS statistics programme, via the comparison of the two measurements using the t Student-Fisher (T-test.)

Results: The T-Test provided a t-test value of $t = -3,366$, with 112 degrees of freedom and a degree of bilateral importance of $p = 0.001$. The difference between both measurements was $d = -0.051 \pm 0.162$ and the confidence interval was 95%, -0.082 to -0.021 . From the data obtained in the T-Test, the degree of bilateral importance ($p = 0.001 < 0.05$) indicated that the results of the test were statistically significant.

Conclusions: The difference between the dosages obtained when comparing both methods of glomerular filtration is statistically significant, although not clinically relevant, therefore the MDRD-4 formula (Levey) could be used if the patient's weight is not available.

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

Introducción

El ácido zoledrónico es un bisfosfonato que actúa principalmente en el hueso e inhibe la resorción ósea osteoclástica. Su acción ósea selectiva se basa en la gran afinidad que presenta por el hueso mineralizado, pero el mecanismo molecular preciso no está claro. Además de ser un potente inhibidor de la resorción ósea, el ácido zoledrónico también tiene propiedades antitumorales, que pueden contribuir a su eficacia general en el tratamiento de las metástasis óseas¹.

Las indicaciones terapéuticas descritas en la ficha técnica aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios son la prevención de episodios relacionados con el esqueleto en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea y el tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumor².

El ácido zoledrónico alcanza en hueso una concentración 100 veces superior a la del plasma y ésta disminuye de forma significativa 6 semanas después de la administración. No hay evidencia de que presente biotransformación y su eliminación es exclusivamente renal, aunque ésta sea del 50% después de 6 meses y del 60% al año de su administración. Esto indica el largo período de retención que el ácido zoledrónico presenta en el hueso³.

La nefrotoxicidad inducida por el ácido zoledrónico requiere del control de la función renal a través del aclaramiento de creatinina y, en ocasiones, la interrupción del tratamiento, según se recoge en la ficha técnica². Asimismo, el empeoramiento en la función renal puede dar lugar a fallo renal, precipitar la necesidad de diálisis y en algunos pacientes puede causar la muerte⁴.

La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense recoge 72 casos de disfunción renal asociada con ácido zoledrónico durante el período de agosto de 2001 a marzo de 2003. Del total de estos pacientes, 27 necesitaron diálisis y 18 murieron⁴. Además, hay estudios retrospectivos que muestran un deterioro sustancial de la función renal con ácido zoledrónico. Por ello, en la ficha técnica del ácido zoledrónico se incluye la advertencia de nefrotoxicidad, así como la necesidad de ajustar la dosis en función del aclaramiento de creatinina². Estos estudios revelan que la incidencia de disfunción renal es mayor en pacientes con mieloma múltiple y en los tratados con pamidronato, frente a los tratados con ácido zoledrónico^{4,5}.

Una validación farmacéutica correcta de las prescripciones de ácido zoledrónico debiera incluir la revisión de la función renal de los pacientes a través del aclaramiento de creatinina y el correcto ajuste de la dosificación del fármaco. La ficha técnica recomienda una serie de ajustes en la dosis (tabla 1), dependiendo del aclaramiento de creatinina, calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Esta fórmula (tabla 2)⁶ requiere conocer algunas variables demográficas (edad y sexo) y antropométricas (peso).

Dado que el ácido zoledrónico no se dosifica según el peso del paciente, en muchas ocasiones éste no se encuentra especificado en la prescripción médica. Si se desconoce el peso, no se puede emplear la fórmula de Cockcroft-Gault y el farmacéutico debe utilizar otras fórmulas para calcular el aclaramiento de creatinina.

Hay diversas ecuaciones que estiman el filtrado glomerular a partir de la concentración de creatinina sérica^{6,7}, pero las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son la ecuación de Cockcroft-Gault y la ecuación del

Tabla 1 Dosificación de ácido zoledrónico en función del aclaramiento de creatinina según ficha técnica

Aclaramiento de creatinina basal (ml/min)	Dosis recomendada de ácido zoledrónico (mg)
> 60	4
50-60	3,5*
40-49	3,3*
30-39	3,0*

*El ajuste de la dosis se calculó teniendo en cuenta que el aclaramiento de ácido zoledrónico depende del aclaramiento de creatinina; se asume que el área bajo la curva adecuado es de 0,66 mg/h/l (área abajo la curva obtenida con un aclaramiento de creatinina de 75 ml/min).

Tabla 2 Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (unidades convencionales)**MDRD-4**

FG estimado = $186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203}$
 $\times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

MDRD-6

FG estimado = $170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176}$
 $\times (\text{urea} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albúmina})^{0,318}$
 $\times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$

Cockcroft-Gault

Aclaramiento de creatinina estimado =
 $([140 - \text{edad}] \times \text{peso} / [72 \times \text{creatinina}]) \times (0,85 \text{ si mujer})$

$$Cl_{\text{creatinina}} = \left[\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{(72 \times \text{creatinina})} \right] \times (0,85^*)$$

Aclaramiento de creatinina (ml/min); albúmina: concentración sérica de albúmina (g/dl); creatinina: concentración sérica de creatinina (mg/dl); edad: años; FG: filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²); MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; peso: kg; urea: concentración sérica de urea (mg/dl).
 *Si es mujer.

estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), también conocida como fórmula de Levey⁸. Hay versiones abreviadas de la fórmula, dependiendo del número de variables contenidas en la ecuación: MDRD-6 y MDRD-4 (tabla 2)⁹.

Estudios previos han demostrado la validez de la fórmula de Levey, que no requiere del peso de paciente para calcular el aclaramiento de creatinina⁹.

Las ventajas de esta fórmula frente a la de Cockcroft-Gault son⁹:

- Sobreestima en menor medida el filtrado glomerular (FG) para valores inferiores a 15 ml/min/1,73 m².
- Presenta mayor exactitud diagnóstica para valores de FG entre 15 y 60 ml/min/1,73 m².
- Es más precisa para cualquier valor de FG.

El objetivo de este estudio es validar la utilización de la fórmula de Levey para el cálculo del aclaramiento de creatinina en el ajuste de la dosis del ácido zoledrónico.

Método

Se realizó un estudio observacional y prospectivo, en el que se registraron todas las prescripciones de los servicios de oncología y hematología clínica de ácido zoledrónico recibidas en el servicio de farmacia desde noviembre de 2006 hasta junio de 2007, y se calculó el aclaramiento de creatinina según la fórmula de Levey (MDRD-4) para todas las prescripciones. En las que se conocía el peso del paciente, se calculó además mediante la fórmula de Cockcroft-Gault^{6,8}.

En función del aclaramiento obtenido, y según las recomendaciones publicadas en diciembre de 2004 por la FDA e incorporadas a la ficha técnica europea en marzo de 2006, se recogieron las dosis ajustadas de ácido zoledrónico. El ajuste de la dosis se calculó teniendo en cuenta que el aclaramiento de ácido zoledrónico depende del aclaramiento de creatinina; se asume que el área bajo la curva adecuado es de 0,66 mg/h/l (área abajo la curva obtenida con un aclaramiento de creatinina de 75 ml/min)².

En el período de estudio, el farmacéutico validó un total de 200 prescripciones de ácido zoledrónico. Sólo en 113 de estas prescripciones se pudo obtener el peso a través de prescripciones de otros tratamientos concomitantes, principalmente de quimioterapia.

Los datos registrados para cada paciente fueron: edad, peso, talla, creatinina, sexo, enfermedad y aclaramiento de creatinina, obtenidos de la historia farmacoterapéutica.

Las variables cuantitativas, peso, creatinina y talla, no siguen una ley normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov; por lo tanto, se expresan según su mediana y rango intercuartílico.

Mediante SPSS versión 13, se efectuó la prueba estadística de comparación de 2 medias, con el cálculo de la t de Student-Fisher (T-test) para muestras relacionadas, con el objetivo de comprobar si había diferencias en la dosificación, dependiendo de la fórmula empleada para el cálculo del aclaramiento, en esas 113 prescripciones y su significación estadística.

Resultados

De las 113 prescripciones analizadas, un 69,03% correspondía a mujeres (78/113) y el 30,97% restante a varones (35/113), con una mediana de edad en tiempo corregido de 55,5 años (rango 34-88) y 65,5 años (rango 18-74), respectivamente, un peso de 66 (rango 60-73), altura de 1,55 (rango 1,51-1,63) y creatinina de 0,79 (rango 0,71-0,95) (figs. 1-3).

El 67,26% de las prescripciones procedía del servicio de oncología, mientras que el 32,74% restante, del servicio de hematología. A continuación se detallan las enfermedades que presentaban los pacientes: mieloma múltiple (35/113), cáncer de mama (4/113), cáncer de mama metastásico (46/113), cáncer de pulmón no microcítico (19/113), cáncer de vesícula biliar (1/113), cáncer de próstata (5/113), cáncer gástrico (2/113) y cáncer de vejiga (4/113).

En las tablas 3 y 4 se muestran los resultados del análisis estadístico realizado con el programa informático SPSS.

La prueba t proporcionó un valor $t = -3,366$, con 112 grados de libertad y un grado de significación bilateral $p = 0,001$. La diferencia entre ambas medias \pm desviación

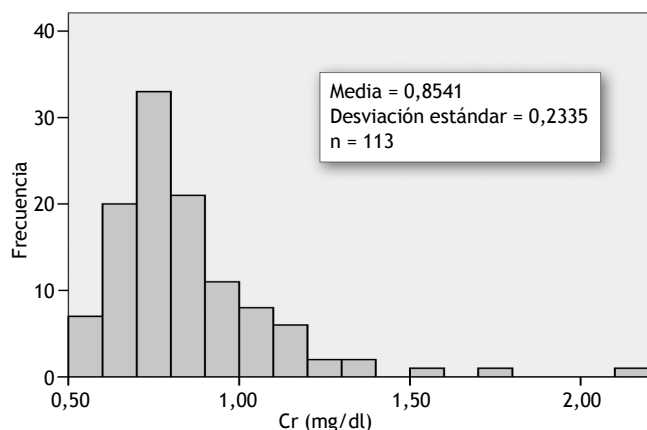


Figura 1 Histograma de creatinina (Cr).

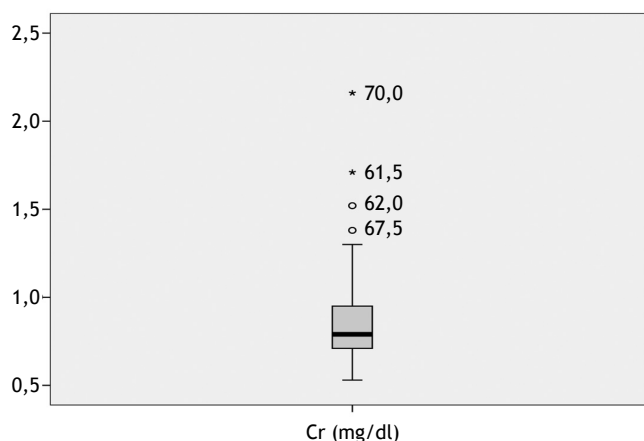


Figura 2 Gráfico de cajas de creatinina (Cr).

estándar fue de $-0,051 \pm 0,162$, y el intervalo de confianza del 95%, $-0,082$ a $-0,021$.

A partir de los datos obtenidos en la prueba estadística T-test, el grado de significación bilateral $p = 0,001 < 0,05$ indicó que el resultado de la prueba era estadísticamente significativo.

Discusión

En un estudio de seguimiento realizado recientemente en prescripciones de ácido zoledrónico y su ajuste, por parte del farmacéutico (según el aclaramiento de creatinina calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault), los autores concluyen que sería útil realizar ensayos clínicos en los que

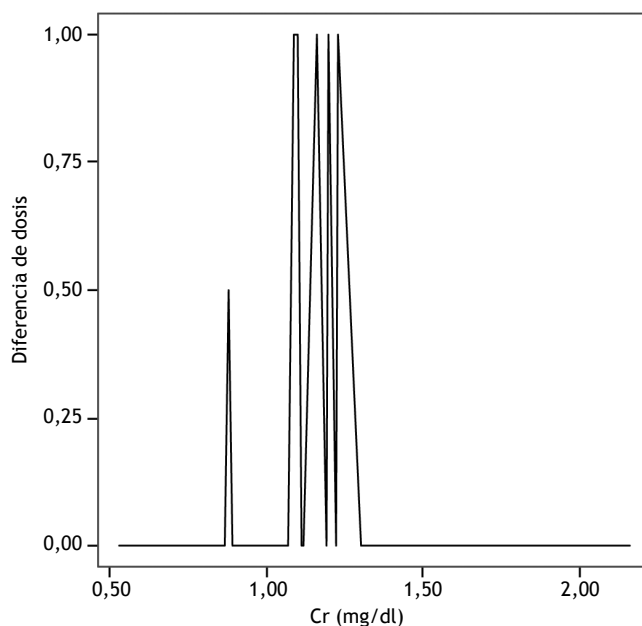


Figura 3 Gráfico interactivo de dispersión. Cr: creatinina.

Tabla 3 Resultados del estudio estadístico. Prueba T-test para muestras relacionadas

	n	Dosis media	Desviación estándar	Error estándar de la media
Grupo CG	113	3,89	0,266	0,025
Grupo Levey	113	3,95	0,198	0,019

CG: Cockcroft-Gault.

se utilizase la fórmula MDRD-4 (Levey) para valorar la función renal. De esta forma se podrían recomendar ajustes de dosis según esta última fórmula¹⁰.

Un inconveniente en la utilización de la fórmula de Levey es su fiabilidad para valores de FG iguales o superiores a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ya que, en estos casos, infraestima el valor real del filtrado.

En determinadas situaciones clínicas, como dietas vegetarianas estrictas, enfermedades musculares, parálisis, hepatopatía grave, edema, ascitis, etc., la estimación del FG a partir de una ecuación es inadecuada y se necesita medirlo directamente¹¹.

En la actualidad, debido a su facilidad de implementación en los informes de laboratorio y su sensibilidad en la detección temprana de la enfermedad renal crónica, la ecuación

Tabla 4 T-test para muestras relacionadas

	Media	Desviación estándar	Error estándar de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia		t	Grados de libertad	Significación (bilateral)
				Inferior	Superior			
Dosis CG-dosis Levey	-0,051	0,162	0,015	-0,082	-0,021	-3,366	112	0,001

CG: Cockcroft-Gault.

MDRD-4 (Levey) es la ecuación recomendada por la mayoría de sociedades científicas^{12,13}.

Debemos tener en cuenta que los ensayos clínicos realizados hasta el momento utilizan generalmente la fórmula de Cockcroft-Gault para valorar el grado de función renal. Por ello, podría ser útil que los ensayos clínicos que se realicen empleen la fórmula de Levey para valorar la función renal y así recomendar los ajustes de dosis en función de esta fórmula.

La principal limitación en la utilización de ecuaciones de estimación proviene de la falta de estandarización de los métodos de medida de creatinina. Este hecho tiene más repercusión en valores de concentración de creatinina próximos a los límites de referencia, lo que se traduce en una inexactitud elevada en la estimación de FG superiores a 60 ml/min/1,73 m².

Es imprescindible avanzar en la estandarización de los métodos de medida de creatinina, a la vez que mejorar su precisión y exactitud, para poder aplicar criterios de decisión clínica universales y disminuir la incertidumbre de los valores de FG estimados superiores a 60 ml/min/1,73 m².

Según estudios en fase I, II y III previos a la comercialización de ácido zoledrónico, la diferencia de dosis de 0,051 mg obtenida en nuestro estudio no es clínicamente relevante, según el FG calculado mediante cualquiera de las 2 fórmulas. Estos estudios se han llevado a cabo con escalada de dosis de 0,1 mg (0,1-8 mg); por lo tanto, la diferencia de dosis obtenida en nuestro caso no es relevante^{14,15}.

Así, el ajuste de dosis del ácido zoledrónico se podría realizar indistintamente con los aclaramientos de creatinina obtenidos mediante ambas fórmulas. Esto permite al médico prescriptor y al farmacéutico que valida el tratamiento realizar ajustes en la posología del ácido zoledrónico en los casos que no se disponga del peso del paciente.

Bibliografía

- Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid. A review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy. *Drugs*. 2003;63:417-37.
- Ficha técnica de Zometa®. AEMPS.10/07/2003.
- Chen T, Berenson J, Vescio R, Swift R, Gilchick A, Goodin S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with bone metastases. *J Clin Pharmacol*. 2002;42:1228-36.
- Von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *Oncologist*. 2005;10(Suppl):19-24.
- Perry CM, Figgitt DP. Zoledronic acid. A review of its use patients with advanced cancer. *Drugs*. 2004;64:1197-211.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
- Stoves J, Lindley EJ, Barnfield MC, Burniston MT, Newstead CG. MDRD equation estimates of glomerular filtration rate in potential living kidney donors and renal transplant recipients with impaired graft function. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:2036-7.
- Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología*. 2006;26:658-65.
- Mora O, Lertxundi U, Peral J, Martínez MJ. Resultados de la intervención farmacéutica en la dosificación de zoledronato en función del aclaramiento de creatinina estimado. *Farm Hosp*. 2007;31:315-24.
- The modification of diet in renal disease study: design, methods, and results from the feasibility study. *Am J Kidney Dis*. 1992;20:18-33.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rosert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089-100.
- Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the laboratory working group of the national kidney disease education program. *Clin Chem*. 2006;52:5-18.
- Berenson JR, Vescio RA, Rosen LS, Von Teichert JM, Woo M, Swift R, et al. A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastases. *Clinical Cancer Research*. 2001;7:478-85.
- 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. *Cancer*. 2003;98:1735-44.