

LA NEFROTOXICIDAD ASOCIADA AL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO

Carlos Peniel Nates-López y José Antonio Velázquez-Domínguez*

Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Av. Guillermo Massieu Helguera 239, La Escalera Ticomán,
Gustavo A. Madero, 07320, Ciudad de México, México.

* Correspondencia: jvelazquezd@ipn.mx

Resumen

Objetivos: Análisis de los efectos del ácido zoledrónico (AZ), como tratamiento de enfermedades óseas y su relación con la nefrotoxicidad. **Métodos:** Se revisaron estudios clínicos y casos de pacientes con diferentes tipos de cáncer que recibieron tratamiento con AZ por vía intravenosa (IV), evaluando su impacto en la función renal. **Resultados:** Se observó una clara asociación entre el uso de AZ y la aparición de complicaciones renales, como necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi y deterioro del filtrado glomerular. Los pacientes tratados con AZ mostraron un aumento significativo en los niveles de creatinina. **Conclusión:** Aunque el AZ es eficaz en la prevención de fracturas ocasionadas por metástasis óseas, presenta un riesgo considerable de nefrotoxicidad. Es crucial monitorear los biomarcadores renales en pacientes que reciben este tratamiento y considerar protocolos de seguimiento para reducir el riesgo de daño renal.

Palabras clave: Ácido zoledrónico, Bifosfonato, Nefrotoxicidad, Creatinina, Osteoporosis.

Abstract

Objectives: Analysis of the effects of zoledronic acid (ZA) as a treatment for bone diseases and its relationship with nephrotoxicity. **Methods:** Clinical studies and cases of patients with different types of cancer who received intravenous ZA treatment were reviewed, evaluating its impact on renal function. **Results:** A clear association was observed between the use of ZA and the occurrence of renal complications, such as acute tubular necrosis, Fanconi syndrome and deterioration of glomerular filtration rate. Patients treated with ZA showed a significant increase in creatinine levels. **Conclusion:** Although ZA is effective in preventing fractures caused by bone metastases, it poses a considerable risk of nephrotoxicity. It is crucial to monitor renal biomarkers in patients receiving this treatment and to consider follow-up protocols to reduce the risk of renal damage.

Keywords: Zoledronic acid, Bisphosphonate, Nephrotoxicity, Creatinine, Osteoporosis.

INTRODUCCIÓN

Los bifosfonatos (BF) son considerados un grupo de fármacos útiles como tratamiento de enfermedades del tejido óseo. Su nombre proviene de la existencia de dos prefijos: «bi», con origen en el latín, y «di», de origen griego. Particularmente el ácido zoledrónico (AZ), pertenece a este grupo de fármacos; sin embargo, se ha informado su asociación con eventos nefrotóxicos, debido a su acumulación en los túbulos proximales renales¹.

Los BF consisten en dos grupos de fosfato unidos a un átomo de carbono central (P-C-P), en lugar del átomo central de oxígeno original de los pirofosfatos (P-O-P), con cadenas laterales R1 y R2 unidas a la posición C; un grupo OH en la posición R1 el cual aumenta su afinidad ósea, mientras que la cadena lateral R2 puede ser de una unidad que contenga nitrógeno. Este carbono central otorga a los BF su capacidad antirresortiva, ya que los pirofosfatos se hidrolizan en el hueso por la enzima farnesil pirofosfato sintetasa antes de que pueda llegar a ser absorbido por el osteoclasto².

Los BF muestran una estructura similar al pirofosfato nativo y se divide en dos grupos: aquellos que contienen nitrógeno y los que no contienen. Los BF que contienen nitrógeno (BFN) se incluyen: el alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato y AZ (Fig 1). Los BF que no contienen nitrógeno (BF's/N) se incluyen: etidronato, clorodronato y tiludronato³⁻⁴.

Estas moléculas fueron sintetizadas en el siglo XIX por químicos alemanes, como Herbert Fleisch y quienes buscaban prevenir el depósito industrial de carbonato de calcio (CaCO_3) en sus chimeneas. A inicios del siglo XX la industria química los uso como agentes anticorrosivos y antisarro debido a su capacidad de inhibir la formación de depósitos de calcio (Ca^{2+}) en diversas superficies. Los estudios iniciales con BF en medicina se llevaron a cabo en 1966, sin embargo, fue hasta 1969 cuando se publicaron por primera vez sus

efectos biológicos, tras haber realizado ensayos con Ratas (*Rattus norvegicus*), en los cuales se inhibía la producción de osteoclastos y disminuía la reabsorción ósea, de esta forma fue que se descubrieron sus efectos ácidos¹.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda de información (en artículos originales y de revisión) tomando como base algunas palabras clave (bifosfonatos, AZ, nefrotoxicidad y osteoporosis), considerando que los BF se administran como tratamiento de enfermedades óseas y en algunos tipos de cáncer de hueso.

Fueron seleccionadas las referencias más actualizadas (de los últimos diez años), que abordan aspectos relevantes acerca del AZ asociado a una nefrotoxicidad. Con el objeto de evidenciar la información reciente se consultaron además las bases de datos de PubMed, Elsevier y Google Scholar.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Existen diversos BF en el mercado los cuales son heterocíclicos y se administran por vía intravenosa (IV), un ejemplo de ellos es el AZ, un bifosfonato nitrogenado (BFN) de tercera generación, el cual se prescribe en varios cuadros patológicos como: metástasis óseas, osteoporosis, y prevención de fracturas.

El AZ se caracteriza por una limitada absorción intestinal (1-5% de la dosis), pero con una alta selectividad de captación y retención a nivel óseo. Aproximadamente el 80% se depura por el riñón y el 20% es captado por el hueso. No obstante, su vida media plasmática es de sólo 1 h, pero su permanencia, una vez captado por el hueso es de años⁵⁻⁷.

Se emplea para el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget, prevención de osteoporosis inducida por glucocorticoides y para

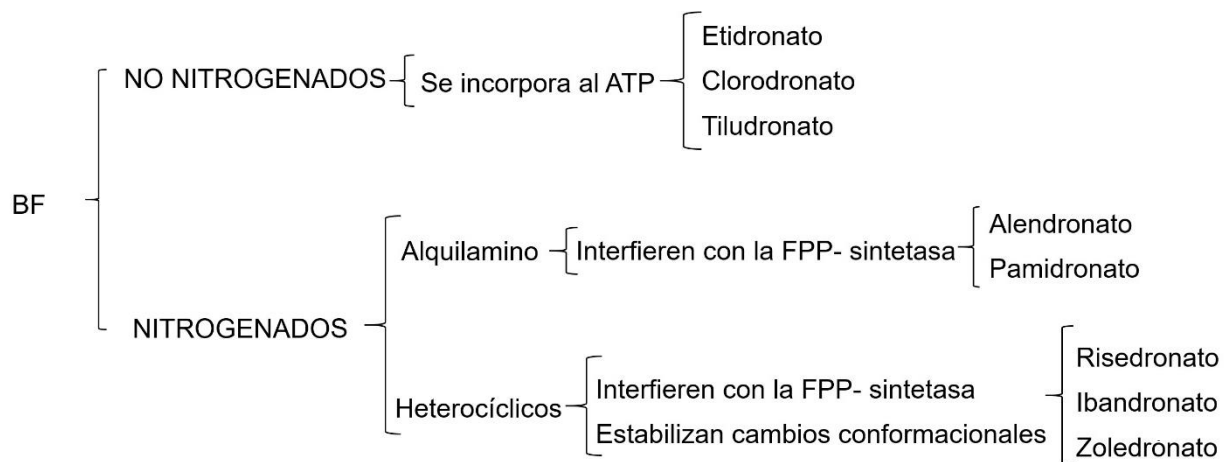


Figura 1.- Clasificación de los BF según su estructura y sus efectos moleculares.

(Tomado y modificado de: Restrepo *et al.*, 2009).

tratar osteoporosis en mujeres (posmenopáusicas) y en hombres. Este fármaco se administra en forma de infusión IV única de 5 mg. Aunque, para la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis en hombres y la inducida por glucocorticoides, se sugiere la administración de 5 mg una vez al año vía IV, debido a que es de lenta absorción⁸⁻⁹.

Principio Activo	Nombre Comercial	Vía	Dosis (mg)
Zoledronato	Zometa, Aclasta	IV	5 mg C / 12 meses 5 mg 1 una sola vez

Tabla 1.- Presentaciones comerciales de AZ.
(tomada de: Troche-concepción *et al.*, 2022).

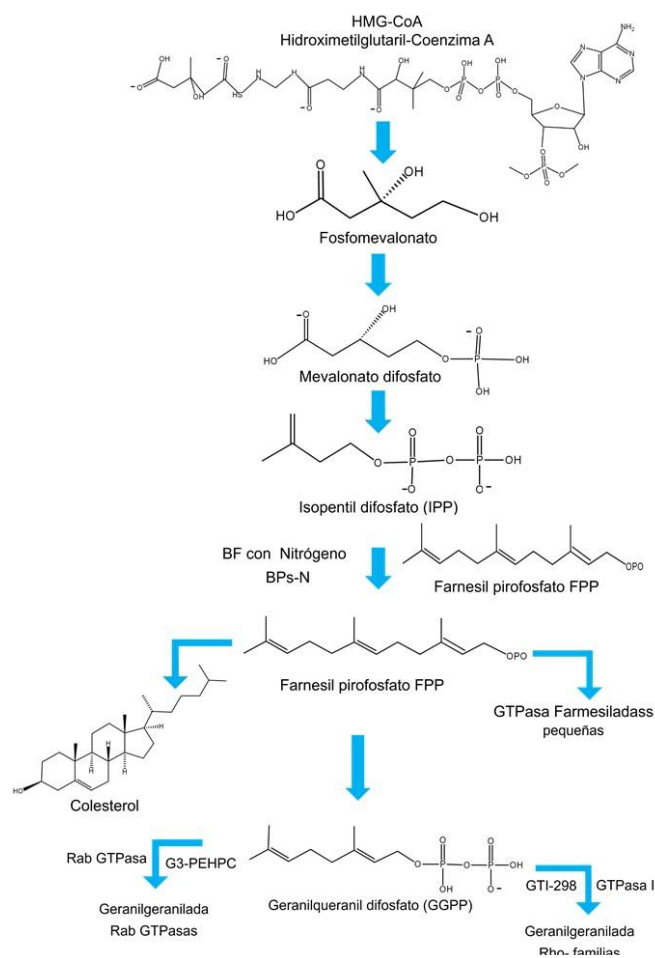


Figura 2.- Efecto de los BFN en la vía de mevalonato.
(Tomada de: Restrepo *et al.*, 2009).

Adicionalmente es usado como tratamiento de ciertos tipos de cáncer como: mama, próstata, mieloma múltiple y linfoma de células B, se recomienda su administración cada 4 a 12 semanas según las directrices de Nacional Comprehensive Cancer Network (NCCN) de 2021, (Tabla 1) sus efectos van directamente a las zonas de las

fracturas recurrentes relacionadas con la malignidad y la pérdida grave de masa ósea. No obstante, al utilizar BF, las manifestaciones más comunes son la hipocalcemia y la hipofosfatemia transitoria¹⁰.

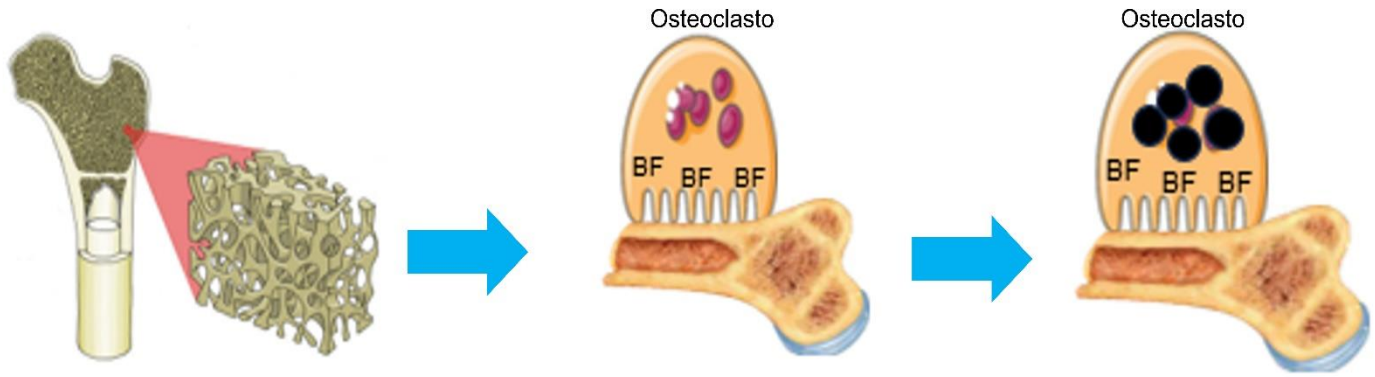
Los BFN, operan en el espacio extracelular se fijan al Ca²⁺ y estabilizan el fosfato de calcio dentro de la matriz ósea impidiendo su disolución (Figura 2). A nivel intracelular principalmente en los osteoclastos activan la enzima farnesil pirofosfato sintetasa (FPP-Sintetasa), la cual es clave en la vía mevalonato necesaria para producir farnesil pirofosfato (FPP) y geranilgeranildifosfato (GGPP) impidiendo la prenilación y anclaje de pequeñas GTPasas o proteínas pequeñas fijadoras de ATP en las membranas celulares, las que son requeridas para la supervivencia de los osteoclastos⁶ (Figura 3)¹¹.

Principalmente los BFN implicados en el daño renal agudo con mayor frecuencia tienen cadenas laterales que contienen nitrógeno (pamidronato, zoledronato e ibandronato), estudios recientes in vitro han evidenciado que se presenta un efecto antirresorbente 10,000 veces mayor que el de los BF's/N (administración oral) debido a su efecto nefrotóxico asociado con la administración IV dependiente del tiempo y de la frecuencia de uso¹².

Un estudio in vitro con células tubulares renales humanas HK-2 demostró que el AZ administrado 3 veces por 48 h a una concentración de (50 µM) desencadena la vía de señalización de TGFβ que es la citocina más activa en el desarrollo de la fibrosis y lesión renal, así como tres factores de fibrosis: colágeno I, FN1 y α-SMA. Prosiguiendo, el AZ induce de manera directa una sobreexpresión de algunos de los factores clave de fibrosis dentro de los cuales se encuentran: vimentina, cadena α1 de colágeno tipo I (COL1A1), FN1, TIMP1, TIMP2. Se evidenció un aumento en los marcadores de citocinas proinflamatorias: IL-1β, IL-6 y TNFα provocando la inflamación de las células renales¹³⁻¹⁴.

Particularmente TGFβ1 regula los niveles de transcripción del transportador renal SLC27A2 directamente a través de una señalización elevada de TGF-β-SMAD2/3 afectando así la β-oxidación de los ácidos grasos (AG) y provocando su acumulación de AG lo cual contribuye a la acumulación de lípidos (Figura 4), favoreciendo un aumento de la actividad de las GTPasas lo que contribuye a una elevación de Rho/Rac/CDC42 en las células causando fibrosis renal después de administrar AZ¹³⁻¹⁴.

La organización internacional Kidney Disease Initiative Global Outcomes (KDIGO) define a la enfermedad renal crónica (ERC) como la presencia de una alteración estructural o funcional (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro continuo; o una tasa filtrado glomerular (TFG) < 60 mL/min/1.73 m² sin otros signos de enfermedad renal, donde el rango normal de la creatinina sérica (Crs) es de 0.8-1.3 mg/dL en el hombre y 0.6-1.0 mg/dL en la mujer; El rango promedio de la Crs para distintos laboratorios es de 0.3 mg/dL¹⁵.



El BF nitrogenado se une al mineral dentro del hueso

Se concentra en sitios de reabsorción ósea por osteoclastos, liberando y captado a nivel intracelular durante la resorción

Inhibición de la función de resorción

Figura 3.- Integración del BF al osteoclasto.
(Tomada y modificada de: Restrepo *et al.*, 2009).

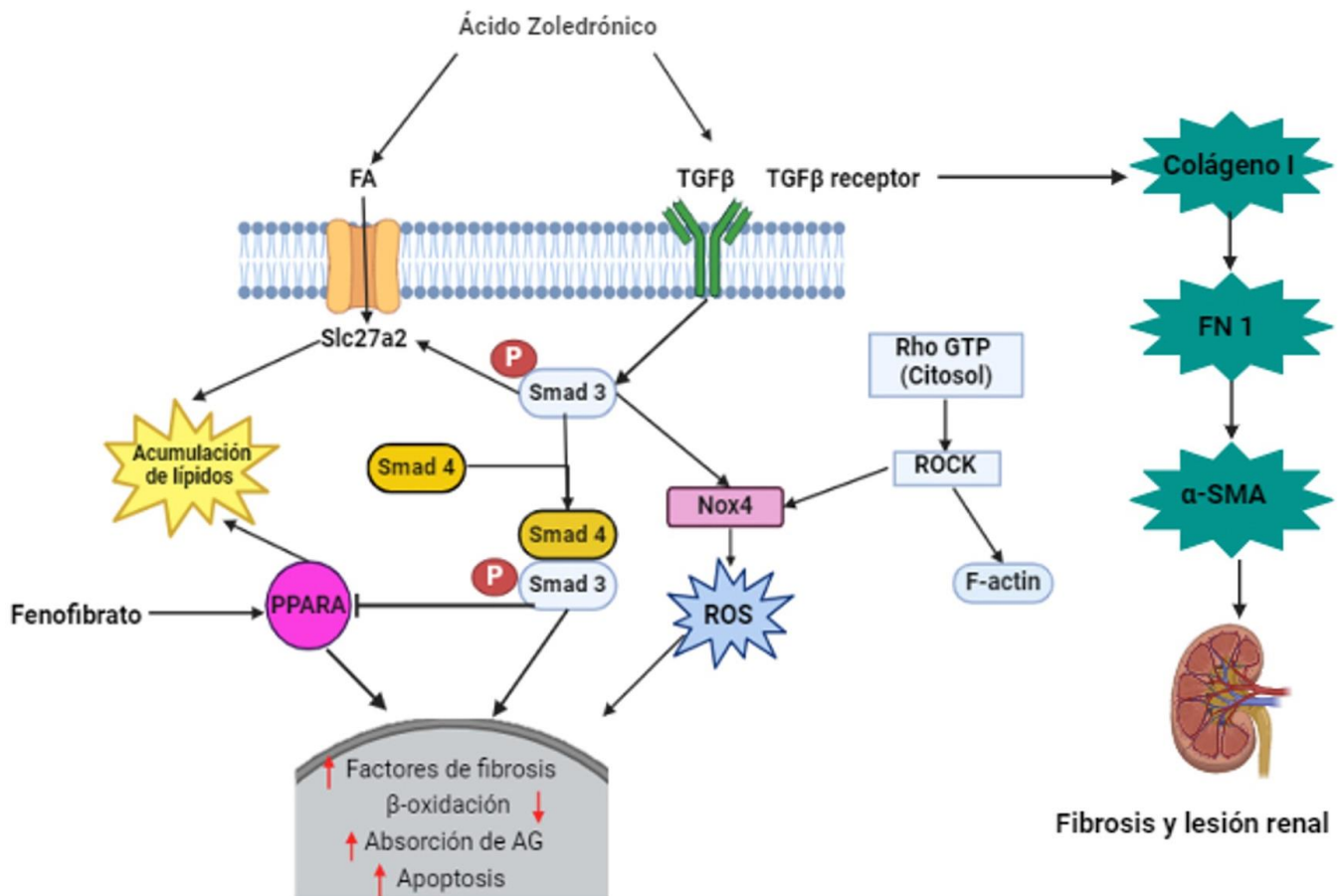


Figura 4.- Mecanismo de acción de la toxicidad renal inducida por AZ.
(Tomada de: Cheng *et al.*, 2017).

Estudios clínicos en pacientes referidos por distintos tipos de cáncer: de mamá, de páncreas y melanoma a los cuales se les administro AZ-IV (3-5 mg) durante 15-30 min para la prevención de fracturas por metástasis óseas, dentro de los 10 días posteriores a la última infusión del fármaco evidenciaron que existía una disfunción tubular proximal, desencadenando una insuficiencia renal aguda en etapa 1 esto dado que sus niveles de Crs se detectaron aumentados de forma considerable (1.16 unidades) y un proceso de acidificación urinaria anormal, hipofosfatemia, hipocalemia y aumento de la excreción urinaria de aminoácidos o glucosuria renal¹⁶.

El aumento significativo en los niveles de Crs, junto con alteraciones en la acidificación urinaria y en los parámetros de equilibrio electrolítico, resaltan la necesidad de un monitoreo riguroso de la función renal durante y después del tratamiento con AZ. Es importante que se ajusten las dosis de AZ en función de la TFG del paciente, especialmente en aquellos que cursen con insuficiencia renal preexistente, sugiriendo que se mantenga una adecuada hidratación para evitar algún evento de nefrotoxicidad y prevenir el desarrollo de complicaciones adicionales.

Se han reportado casos clínicos que destacan los efectos adversos asociados con el uso del tratamiento AZ-IV en pacientes con patologías severas. Uno de estos casos involucra a una mujer de 64 años con metástasis ósea de adenocarcinoma de pulmón, quien fue sometida a un régimen de administración de AZ-IV durante 4 semanas al año durante 5 años. A pesar de mantener niveles de Crs de 0.06 mg/dL durante este período, su salud se deterioró tras el desarrollo de síndrome de Fanconi, lo que llevó a un aumento en los niveles de Crs a 1.23 mg/dL y, posteriormente, a 1.56 mg/dL después de 12 días de ingreso hospitalario. La biopsia renal reveló esclerosis glomerular isquémica en el 22% de los glomérulos, así como necrosis tubular difusa, lo que resultó en un diagnóstico de necrosis tubular renal tóxica inducida por la administración del AZ¹⁷.

Particularmente los estudios de los parámetros renales refirieron eventos nefrotóxicos ya que detectaron alteraciones en parámetros como: glucosa, albumina y creatinina, así mismo se evidenció una pérdida de fósforo, potasio y ácido úrico, y adicionalmente se detectó un pH ácido, en conjunto fueron la evidencia de que existía una pérdida renal de electrolitos causando hipocalemia, hipofosfatemia y acidosis metabólica hiperclorémica, evidenciando en la paciente signos clínicos como: anorexia, náuseas, fatiga, palpitaciones por lesión renal avanzada, trastornos electrolíticos graves, acidosis metabólica y una nefrolitiasis¹⁷.

Asimismo, se presenta el caso de un hombre de 88 años con osteoporosis, quien antes de recibir tratamiento con AZ-IV tenía un nivel de Crs de 1.7 mg/dL. Diez días después de su cuarta dosis anual de 5 mg IV, el paciente experimentó debilidad generalizada y caídas recurrentes, lo que llevó a un aumento significativo de Crs hasta 6.7 mg/dL, por lo cual se requirió la práctica de diálisis temporal debido a la desregulación metabólica que el paciente evidenció. El diagnóstico general fue una necrosis tubular aguda tóxica ocasionada por AZ, después de 6 semanas de monitoreo el paciente evidenció una mejora gradual reportando 2.65 mg/dL de Crs, dato que sugirió

un restablecimiento del proceso de filtrado glomerular y la eliminación del AZ¹⁸.

Adicionalmente fue reportado el caso de un hombre de 68 años con una evolución de diabetes tipo 2 de 15 años, el cual fue referido con adenocarcinoma de próstata y metástasis ósea, fue tratado con AZ-IV a una dosis de 4 mg durante 15 min cada 4 semanas por 1 año. Al inicio del tratamiento, presentaba una TFG de 58 mL/min/1.73 m² y un nivel de Crs de 1.3 mg/dL. No obstante, el paciente presentó astenia, anorexia y anemia, motivo por el cual llegó a urgencias en donde se le practicaron estudios clínicos que revelaron un aumento en sus niveles de Crs de 2.77 mg/dL. Posteriormente, se le practicó una biopsia renal que evidenció una necrosis tubular aguda superpuesta a nefropatía diabética e hipertensiva, lo que llevó al diagnóstico de nefrotoxicidad inducida por AZ.

Se presentó acidosis metabólica hiperclorémica compensada (pH 7.32, pCO₂ 20 mm Hg, HCO₃⁻ 10.3 mmol/L, Cl⁻ 117 mmol/L), pH urinario 6.5 e hipopotasemia (3.3 mmol/L), hipocalcemia (1.07 mg/L), hipomagnesemia (1.35 mg/dL) e hipofosfatemia (2.4 mg/dL). Así mismo el análisis de orina mostró una fracción de excreción de bicarbonato aumentado de 16.4% (rango normal <15%), estos datos apoyaron al diagnóstico de acidosis tubular renal tipo 2. El análisis de aminoácidos urinarios mostró un aumento de 5 de los 17 aminoácidos medidos, proteinuria no selectiva, hipofosfatemia con fosfaturia, hipocalcemia con calciuria, hipocalemia con kaliuria e hiperuricemia sin glucosuria. Por lo cual se retiró el tratamiento de AZ y se realizó un monitoreo del paciente por un lapso de 2 años¹⁹.

Durante los primeros 2 meses de evolución el paciente presentó una resolución de la acidosis metabólica y los trastornos iónicos sin necesidad de suplementación. Sin embargo, la recuperación de la función glomerular fue más lenta; a los 2 años, presentaba un nivel de Crs de 1.5 mg/dL y una TFG de 45 mL/min/1.73 m²¹⁹.

Finalmente se describe el caso de un paciente de 80 años con cáncer de próstata y metástasis osteoblástica en la cresta iliaca, el cual fue tratado mediante resección transuretral de próstata y hormonoterapia (bicalutamida y leuprorelina), adicionalmente se administró AZ-IV una dosis mensual de 4 mg durante 29 meses con una dosis acumulada de 116 mg. Antes de iniciar el tratamiento, el paciente tenía un nivel de Crs de 1.1 mg/dL. Progresivamente se deterioró su filtrado glomerular y desarrolló hipofosfatemia, hiperfosfaturia, hipouricemia, hiperuricosuria, proteinuria mixta en rango no nefrótico, acidosis metabólica con anión gap normal y glucosuria con aminoaciduria, por lo que acudió a consulta y se observó que, tras los 29 meses de tratamiento, evidenció un aumento de Crs de 3 mg/dL, con lo cual se diagnosticó una insuficiencia renal secundaria, nefropatía intersticial con síndrome de Fanconi²⁰.

Partiendo de lo anterior la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) identificó 72 casos de IR en pacientes con mieloma múltiple, tumores sólidos, afecciones benignas y diagnósticos desconocidos que fueron tratados con AZ. En los casos, de la IR se desarrolló, en un promedio de 56 días después del inicio del tratamiento con BFN. Sin embargo, 18 pacientes (25%) recibieron solo una dosis de AZ y presentaron IR

después de un período de 11 días, además en 6 pacientes que no habían tomado previamente un BF, la IR se desarrolló en un periodo de 20 días²¹.

CONCLUSIÓN

A pesar de la eficacia de AZ-IV en la prevención de fracturas por metástasis óseas, se ha evidenciado en casos clínicos informados recientemente que este tratamiento desencadena eventos de nefrotoxicidad alarmante, manifestándose a través de condiciones como: la necrosis tubular aguda, síndrome de Fanconi y deterioro del filtrado glomerular.

Por lo cual se sugiere fuertemente que es fundamental valorar la condición renal de los pacientes con patologías óseas y realizar un monitoreo de la función renal postratamiento con AZ-IV, estableciendo protocolos de vigilancia rigurosos y personalizados, durante las primeras 24 h posteriores a la administración de AZ-IV. Se recomienda valorar la concentración de electrolitos, biomarcadores renales, así como la TFG.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses por la información que se presenta en este trabajo.

REFERENCIAS

- Ibieta-Zarco, B. R., Mohar-Betancourt, A., Lara-Medina, F., Rueda-Alanis, A. C., & Reynoso-Noveron, N. (2018). Los bisfosfonatos a través de la historia. *J cancerol*, 5: 49-57.
- Fernández, D., Ortega-Castro, J., & Frau, J. (2017). Theoretical study of the deposition and adsorption of bisphosphonates on the 001 hydroxyapatite surface: Implications in the pathological crystallization inhibition and the bone antiresorptive action. *Applied Surface Science*, 392: 204-214.
- Ganesan K, Goyal A, Roane D. Bisphosphonate. 2023 Jul 3. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29262103.
- Reid I, Brown J, Burckhardt P, Horowitz Z, et al., (2002). Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. (346) (9): 653-661.
- Carranza, F. H., Gimeno, E. J., & Guerra, G. M. D. (2000). Bases moleculares del mecanismo de acción de los bifosfonatos. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 9(5): 169-171.
- Henríquez S. (2008). Ácido risedrónico frente a ácido zoledrónico. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, 17 (4): 76-81.
- Soto C, Gómez C, Franco A. et al., (2023). Metástasis óseas: Avances en el entendimiento y actualización del manejo farmacológico. *Revista Colombiana de Cancerología*. (27): 301-312.
- Troche-Concepción, Y., Burguet-Lago, N., Baeza-Fonte, A. N., Toledo-Carrabeo, G., Fernández-Cervera, M., & Herrera-Espino, Y. M. (2022). Desarrollo de un inyectable liofilizado de ácido zoledrónico 5 mg. Estudio de estabilidad. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 51(2): 539-556.
- Bover J, Gómez C, Casado E. et al., (2023). Manejo de la osteoporosis en el paciente con enfermedad renal crónica (Estudio ERCOS): un desafío en la asistencia nefrológica. *Nefrología/Nefrología*, 44 (2): 119-312.
- González Rodríguez J.C., Cáceres Paul E., Monllau García J.C., Celaya Ibáñez F., 2017, Análisis de la masa ósea periprotésica en prótesis total de rodilla tras tratamiento con denosumab: resultados clínicos y densitométricos. Universidad Autónoma de Barcelona, 1-83.
- Restrepo Valencia, C. A., & Manjarrés Iglesias, G. (2009). Controversy about the use of bisphosphonates in patients with kidney disease. *Acta Medica Colombiana*, 34(4): 176-184.
- Delbarba, E., Zappa, M., Guerini, A., Salviani, C., Zani, R., Alberici, F., & Scolari, F. (2021). Glomerulonefriti da tossici e farmaci. *Giornale Italiano di Nefrología: Órgano Ufficiale Della Societa Italiana di Nefrología*, 38 (77): 1-10.
- Cheng, L., Ge, M., Lan, Z., Ma, Z., Chi, W., Kuang, W., ... & Chen, L. (2018). Zoledronate dysregulates fatty acid metabolism in renal tubular epithelial cells to induce nephrotoxicity. *Archives of Toxicology*, 92: 469-485.
- Megapanou E. Florentin M. Milionis H. Elisaf M. Liamis G. (2020). Hipofosfatemia inducida por fármacos: perspectivas actuales. *Seguridad del medicamento*. 43(3): 197-210.
- Lorenzo Sellarés, V., & Rodríguez, L. D. (2023). Enfermedad renal crónica. En V. Lorenzo & J. M. López Gómez (Eds.), *Nefrología al día*. 1-24
- Portales-Castillo, I., Mount, D. B., Nigwekar, S. U., Elaine, W. Y., Rennke, H. G., & Gupta, S. (2022). Zoledronic acid-associated Fanconi syndrome in patients with cancer. *American Journal of Kidney Diseases*, 80(4): 555-559.
- Wu, Y., Ma, T., Yu, X., & Su, T. (2023). Severe hypophosphatemia as the initial presentation of renal Fanconi's syndrome and distal renal tubular acidosis related to zoledronic acid: a case report and literature review. *Kidney and Blood Pressure Research*, 48(1): 18-27.
- Denewet, K., Dejaeger, M., & Gielen, E. (2023). Acute tubulusnecrose na zoledronaat voor de behandeling van osteoporose: casusbespreking en literatuurstudie. *Tijdschrift Voor Geneeskunde*. 2027: 104.
- Oliveira, M., Santos, M. T., & Costa, A. (2019). Fanconi syndrome related to zoledronic acid. *Portuguese J Nephrol Hypertens*, 33(3): 184-7.
- Gutiérrez Sánchez, M. J., Petkov Stoyanov, V., Pedraza Cezón, L., & Martín Navarro, J. A. (2017). Insuficiencia renal por nefropatía tubulointerstitial con tubulopatía proximal tipo Fanconi tras

tratamiento con ácido zoledrónico. *Nefrología (Madrid)*, 37(6): 660-661.

21. Chang JT. Green L. Beitz J. (2003). Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med*, 349(17): 1676-1679.