



# Concentraciones de glutamina en pacientes tratados con cisplatino predicen el desarrollo de insuficiencia renal

M. Cobo<sup>1</sup>, M. A. Martín Gómez<sup>2</sup>, M. A. Frutos<sup>2</sup> y M. Benavides<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oncología Médica. <sup>2</sup>Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya.

## RESUMEN

La glutamina es un aminoácido encargado del transporte sanguíneo de nitrógeno. En pacientes que desarrollan insuficiencia renal se ha detectado alteración de los niveles plasmáticos de aminoácidos (AA) y alteración en su excreción urinaria. El cisplatino es un fármaco utilizado en quimioterapia, siendo la nefrotoxicidad uno de sus efectos secundarios más importantes. Con el objetivo de encontrar factores predictivos para el desarrollo de insuficiencia renal secundaria al cisplatino, se estudiaron 54 pacientes con diversos tumores en tratamiento con cisplatino, cuantificándose la concentración de AA y otros parámetros bioquímicos en plasma y en orina de 24 horas en tres días diferentes tras cada ciclo de quimioterapia. Se analizaron las variaciones de los AA plasmáticos a lo largo de los distintos ciclos de cisplatino y los porcentajes de reabsorción de cada uno de ellos. Se detectaron diferencias significativas a través de los ciclos en el porcentaje de reabsorción de 13 AA y en las concentraciones plasmáticas de 16. La concentración de glutamina a lo largo de los ciclos fue mayor en pacientes que desarrollaron insuficiencia renal. El valor de glutamina sérica > 1.000 mM/L analizada el tercer día tras la administración de cisplatino fue altamente predictivo de desarrollar insuficiencia renal, con una diferencia significativa respecto a los pacientes que no la desarrollan. Se concluye que concentraciones superiores a 1.000 mM/L de glutamina plasmática al tercer día tras la administración de cisplatino tienen un alto valor predictivo respecto al desarrollo de insuficiencia renal aguda.

Palabras clave: **Aminoácidos. Glutamina. Insuficiencia renal. Cisplatino.**

## GLUTAMINE CONCENTRATIONS IN PATIENTS TREATED WITH CISPLATIN HAVE A PREDICTING VALUE OF RENAL FAILURE DEVELOPMENT

### SUMMARY

Glutamine is an amino acid (AA) whose mission is carrying nitrogen. Abnormalities in protein and AA metabolism has been observed in patients with acute renal failure. Several clinical trials had showed abnormalities in plasma AA and its elimination in uremic environment. Moreover, renal failure disturbs hepato-splachnic circulation of glutamin, tyrosine and proline. Cisplatin is a key drug in the chemotherapy pharmacology, and the nephrotoxicity due to tubular injury, is one of its most important side effects, which sometimes is irreversible and leads to subs-

*titutive renal treatment. The goal of this work is to find predictive factors of renal failure secondary to cisplatin. Fifty four patients treated with cisplatin were studied. The plasma AA concentration and another plasmatic and urine parameters were measured in three different days after each pulse of chemotherapy. Plasma AA modifications through the pulses and reabsortion percentages of everyone were analysed too. Significant differences were observed in 13 AA reabsortion percentages and 16 plasmatic concentration. Glutamin concentration through the pulses was higher in 13 patients (24%) who presented renal failure (Plasmatic glutamin concentration higher than 1.000 mM/L at the third day after cisplatin administration was highly predictive value about getting renal failure, with significant difference from patients with o normal renal function. Others parameters analysed did not rise significant predictive values, so as it was not found relation between hyperaminoaciduria and renal function. It is concluded that cisplatin leads to renal failure in a 24% of this patients. Glutamin, concentrations higher than 1.000 mM/L at the third day after cisplatin administration have a high predictive value about getting renal failure; so, it is suggested this could be a early marker of cisplatin nephrotoxicity before the serum creatinine is elevated, in order to get an early and suitable treatment of it.*

Key words: **Amino acids. Glutamin. Renal failure. Cisplatin.**

## INTRODUCCIÓN

La nefrotoxicidad es un efecto adverso inherente a ciertas drogas antitumorales<sup>1</sup>. El cisplatino es en la actualidad un fármaco clave en el tratamiento quimioterápico de un gran número de tumores sólidos. La nefrotoxicidad, básicamente ocasionada por daño tubular, es frecuente y las primeras alteraciones se pueden observar 48-72 horas tras la administración del cisplatino<sup>2</sup>.

Los pacientes con insuficiencia renal aguda presentan trastornos en el metabolismo de proteínas y aminoácidos<sup>3</sup>. Diversos estudios han evidenciado alteraciones en las concentraciones de aminoácidos y en su tiempo medio de eliminación<sup>4,5</sup> en situaciones de fallo renal<sup>6,7</sup>. Además, la insuficiencia renal altera la circulación enterohepática de diversos aminoácidos, con especial repercusión en los niveles plasmáticos de glutamina, prolina y tirosina<sup>8</sup>.

Glutamato y glutamina son aminoácidos claves en el transporte de nitrógeno. Los grupos amino de los 20 aminoácidos de las proteínas se eliminan durante la degradación de éstos. Si no se reutilizan, se canalizan en el hígado hacia la síntesis de amoniaco. La glutamina se forma gracias a la glutamina sintetasa, que combina glutamato con amoniaco<sup>9</sup>. Así, la glutamina es la principal forma de transporte del amoniaco y sus concentraciones séricas son más elevadas que las de otros aminoácidos.

La reabsorción en el túbulo renal de los aminoácidos filtrados es eficaz, elevada y selectiva, y en condiciones normales, menos del 2% de éstos apa-

recen en orina. Eliminaciones mayores se relacionan con trastornos tubulares provocados con diversos nefrotóxicos, incluyendo antibióticos y citostáticos<sup>10</sup>.

El presente estudio analiza los cambios en el perfil de aminoácidos y otros parámetros en pacientes tratados con cisplatino con el objetivo de encontrar factores predictivos precoces del desarrollo de lesión renal.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se estudian de forma prospectiva 54 pacientes con cáncer de pulmón, cabeza o cuello, todos fuera de tiempo quirúrgico o con tumores testiculares, tratados con un esquema quimioterápico basado en cisplatino.

### Criterios de inclusión

Edad entre 18-70 años, ECOG < 2 (según el «Easter Cooperative Oncology Group»), pérdida de peso inferior al 5%, función hepática y cardíaca normales, no presentar hipertensión arterial descontrolada o infecciones, adecuada reserva medular, creatinina sérica inferior a 1,4 mg/dl con ClCr mayor de 60 ml/min, y no haber recibido quimioterapia previa ni alimentación supletoria tanto enteral como intravenosa.

El cisplatino se administró en régimen de hospitalización a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en ciclos repetidos cada 21 días con pre-hidratación intravenosa de 3.000 cc de glucosalino y antieméticos, según protocolo.

Previamente a la administración de cada ciclo de cisplatino, se realizaba analítica y valoración del ClCr mediante recogida de orina de 24 horas. La dosis de cisplatino se reducía al 75% si aparecía un efecto tóxico según escala de la OMS, suspendiéndose si se evidenciaba toxicidad. En cuanto a la nefrotoxicidad, si a los 21 días del ciclo previo la concentración de creatinina sérica era mayor de 1,5 mg/dl, se iniciaba hidratación suplementaria entre 1 y 7 días. Si para entonces la creatinina se encontraba entre 1,5 - 2 mg/dl, o ClCr entre 45 - 60 ml/min, la dosis de cisplatino se reducía al 50%. Cuando la creatinina sérica era superior a 2 mg/dl o ClCr era menor de 45 ml/min, el paciente salía del estudio.

Se cuantificaron los niveles de cada uno de los 27 aminoácidos en condiciones basales (1 ó 2 días previos al comienzo del tratamiento) y 72 horas después de la administración del cisplatino en cada uno de los ciclos.

Para el análisis estadístico se dividió la muestra en dos grupos. Grupo A: pacientes con insuficiencia renal e hiperaminoaciduria en el mismo ciclo, y Grupo B: pacientes con decalaje temporal entre estos dos eventos (alteración en la función renal en el ciclo siguiente a la aparición de hiperaminoaciduria). El objetivo era valorar si el defecto tubular en la reabsorción de aminoácidos era predictor de aquellos pacientes que podrían entrar en insuficiencia renal.

Las concentraciones de aminoácidos (AA) medidas con el analizador cromatográfico Beckman, sistema 6300/7300 fueron: ácido aspártico, taurina, treonina, serina, asparagina, ácido glutámico, glutamina, prolina, glicina, alanina, citrulina, ácido aminobutírico, valina, cistina, metionina, isoleucina, leucina, tirosina, fenilalanina, triptófano, ornitina, lisina, histidina, arginina, hidroxiprolina, 3-metil-histidina, 1-metil-histidina. También se determinaron en sangre: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, ácido úrico, proteínas, albúmina, GOT, GPT, fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamiltranspeptidasa, bilirrubina total, láctico-deshidrogenasa, magnesio, beta-2-microglobulina; y en orina de 24 horas: glucosa, proteínas, densidad, acidez (pH), sodio, creatinina, potasio, calcio, fósforo, magnesio y beta-2-microglobulina.

Se utilizaron las siguientes fórmulas que valoraran la función tubular renal:

1. *Cociente AA/Cr*. Esta determinación se hizo para minimizar la influencia de los errores en la recogida de orina de 24 horas.

2. *Fracción de reabsorción (Tx)* de cada uno de los aminoácidos, del calcio, fósforo, magnesio y beta-2-microglobulina. El cálculo se hizo mediante la siguiente fórmula:  $Tx = (1 - [(XO \times CrP) / (XP \times$

$CrO)]) \times 100$  (%); XO: concentración en orina de la sustancia; XP: concentración en plasma de la sustancia.

$Tx \leq 95\%$ : reabsorción menor o igual al 95% del parámetro analizado.

$Tx \leq 90\%$ : reabsorción menor o igual al 90% del parámetro analizado.

$Tx \leq 85\%$ : reabsorción menor o igual al 85% del parámetro analizado.

3. *Reabsorción fraccional de fósforo (Tp/ClCr)*. Se calculó mediante la siguiente fórmula:

$Tp/ClCr = PP - [(PO \times CrP) / CrO]$ ; PP: Fósforo en plasma; PO: Fósforo en orina.

### Análisis estadístico

Se utilizó test de Anova para analizar las variaciones en las concentraciones de aminoácidos y otros parámetros a lo largo de los ciclos, tanto para los pacientes de forma global como para los grupos con o sin insuficiencia renal. Para los parámetros que no cumplían criterios de normalidad, se usó la prueba no paramétrica de Friedman. En la comparación de variables cualitativas se aplicó test de chi-cuadrado. Se consideraron valores estadísticamente significativos aquellos con  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Las características de los pacientes se exponen en la tabla I. Se realizaron un total de 308 determinaciones. Cada uno de los aminoácidos plasmáticos se determinaron tras cada ciclo de quimioterapia y hubo ciertos aminoácidos con gran oscilación en sus niveles a lo largo de estos diferentes ciclos. Si bien en algunos AA, estas variaciones no fueron significativas otros AA si presentaron modificaciones estadísticamente significativas: alanina, arginina, asparagina, fenilalanina, leucina, lisina, metionina, ornitina, serina, treonina, glicina, glutamina, histidina, tirosina, hidroxiprolina y 3-metil-histidina (tabla II). La modificación del porcentaje de reabsorción de los aminoácidos a lo largo de los ciclos de quimioterapia fue significativa en 13 aminoácidos (tabla III).

De los 54 pacientes incluidos en el estudio, un total de 13 pacientes (24%) desarrolló en alguno de los ciclos, alteraciones de la función renal con elevación de la creatinina plasmática  $> 1,5$  mg/dl y/o disminución del ClCr  $< 50$  ml/min. En 3 (23%) de los 13 pacientes, la toxicidad renal fue progresiva e irreversible, no respondiendo a la hidratación forzada y llegando hasta cifras de creatinina plasmática de 2,5, 3,1 y 8,1 mg/dl respectivamente y con ClCr de 32,

**Tabla I.** Características de los pacientes tratados

Características	Pacientes
Edad (mediana años e intervalo)	58 (23-70)
Sexo: Varón	48 (88%)
Mujer	6 (12%)
Tipo de tumor:	
Cabeza-cuello	27 (50%)
Pulmón	24 (44,4%)
Germinal	3 (5,6%)
Tipo de quimioterapia:	
CDDP+ VP-16	24 (44,4%)
CDDP+ 5-FU	27 (50%)
BEP	1 (1,9%)
BEP + VIP	2 (3,7%)
Nº de ciclos:	
2 ciclos	1 (1,9%)
3 ciclos	3 (5,5%)
4 ciclos	27 (50%)
5 ciclos	3 (5,5%)
6 ciclos	20 (37,1%)

CDP: Adriamicina + Cisplatino

FU: Fluorouracil

BEP: Bleomicina + Etoposido + Cisplatino

VIP: Etoposido + Ifosfámda + Cisplatino

**Tabla II.** Cambios en las concentraciones de aminoácidos en sangre a través de los ciclos

Aminoácidos	Significado estadístico	Aminoácidos	Significado estadístico
Isoleucina	NS	Hidroxiprolina	0,001
Leucina	0,005	Glicina	0,03
Lisina	0,024	Cistina	NS
Ac glutámico	NS	Taurina	NS
Alanina	0,01	Tirosina	0,001
Metionina	0,004	Histidina	0,001
Arginina	0,0001	Ac. aminobutírico	NS
Asparagina	0,04	Ac. Aspártico	NS
Ornitina	0,037	Alfaaba	NS
Citrulina	NS	3-metilhistidina	0,004
Fenilalanina	0,0001	Triptofano	NS
Prolina	NS	Valina	NS
Serina	0,003	Glutamina	0,0001
Treonina	0,0001		

23 y 8 ml/min para cada uno de ellos, precisando éste último caso entrar en programa de diálisis.

De los 10 pacientes restantes que desarrollaron nefrotoxicidad (77%), se pudieron recuperar o mejorar todos ellos, posibilitando reanudar el tratamiento, aunque con un retraso de 3 días de media (rango 2-6). Fue necesario reducir dosis del cisplatino en 3 pacientes. No obstante, el haber desarrollado alteraciones de la función renal, a pesar de

**Tabla III.** Cambios en porcentaje de reabsorción (Tx) de cada aminoácido a través de los ciclos

Aminoácido	Significado estadístico (p)	Aminoácido	Significado estadístico (p)
3-metilhistidina	NS	Isoleucina	NS
Ac. aminobutírico	NS	Leucina	NS
Ac. Aspártico	NS	Lisina	NS
Ac glutámico	0,01	Metionina	0,0002
Alanina	0,0008	Hidroxiprolina	NS
Alfaaba	NS	Ornitina	0,03
Arginina	NS	Prolina	NS
Asparagina	0,01	Serina	0,0003
Cistina	0,0026	Taurina	0,01
Citrulina	NS	Tirosina	0,02
Fenilalanina	NS	Treonina	NS
Glicina	0,0002	Triptofano	0,04
Glutamina	0,0006	Valina	NS
Histidina	NS	1-metilhistidina	0,025

normalizarse con hidratación, incrementó la posibilidad de desarrollar un nuevo episodio de nefrotoxicidad en los ciclos sucesivos, lo que sucedió en 9 de los 10 pacientes (90%).

En 38 ciclos se evidenció alteración en la función renal en el mismo ciclo de la recogida de las muestras (Grupo A), y en 42 ciclos se apreció disfunción renal tras la administración del ciclo (Grupo B). De todos los aminoácidos estudiados, en ninguno se encontró diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los ciclos con hiperaminoaciduria (en cada uno de los puntos de corte establecidos) con el hecho de presentar alteración en la función renal, tanto en el mismo ciclo (Grupo A), como en el ciclo siguiente (Grupo B).

Considerando los ciclos en los que se detectó alteración en la excreción urinaria de cuatro o más aminoácidos y comparando los que había disfunción renal con los que no la hubo, se encontraron los siguientes resultados: dentro del grupo A, en los ciclos con alteración de la función renal, se encontró que cuando el porcentaje de reabsorción (Tx) era menor del 95%, el número de ciclos con  $\geq 4$  aminoácidos alterados fue de 2 de 38 ciclos vs 2 de 254 en aquellos sin disfunción renal ( $p = 0,02$ ); para  $Tx \leq 90\%$ , 1 ciclo vs 0 ciclos ( $p = 0,007$ ), lo mismo que para  $Tx \leq 85\%$ . Respecto al grupo B, la diferencia entre los ciclos con alteración en la función renal frente a los sin dicha alteración fue: para  $Tx \leq 95\%$ , el número de ciclos con  $\geq 4$  aminoácidos alterados fue de 1 de 42 ciclos vs 3 de 208 ciclos; y para  $Tx \leq 90\%$  y  $85\%$ , fue en ambos puntos de corte, 1 ciclo vs 0 ciclos. En ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Respecto a los otros parámetros biológicos y su posible rela-

ción con la alteración de la función renal, se analizó el porcentaje de reabsorción (Tx) de: la beta-2-microglobulina, calcio, fósforo, magnesio, proteínas totales. El fósforo sérico no mostró oscilaciones significativas a través de los ciclos, sin embargo, sí hubo diferencias entre los dos grupos de pacientes con y sin insuficiencia renal ( $p = 0,004$ ). Ningún otro parámetro mostró diferencias significativas ni valor predictivo de insuficiencia renal por cisplatino.

De los 27 aminoácidos estudiados, prácticamente en casi todos se apreció una variabilidad sustancial en sus niveles plasmáticos al comparar los pacientes que habían desarrollado algún grado de insuficiencia renal y los que no la desarrollaron. Sin embargo, sólo la glutamina con niveles medios por encima de  $1.000 \mu\text{M/L}$ , fue significativa (fig. 1). De forma global, las modificaciones en los niveles plasmáticos de glutamina mostraron significación estadística a través de los ciclos ( $p = 0,0001$ ), pero estos cambios solo fueron muy relevantes en aquellos pacientes con nefrotoxicidad ( $p = 0,0002$ ), mientras que no hubo significación estadística en pacientes sin insuficiencia renal. Se detectó diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,004$ ) en la variación de glutamina a través de los ciclos entre estos dos grupos de pacientes.

Hubo correlación positiva entre las variables: concentración de creatinina plasmática previa a la administración del ciclo, y la concentración de glutamina plasmática recogida en el ciclo anterior ( $r = 0,689$ ,  $p < 0,0001$ ) (fig. 2) así como entre el ClCr previo a la administración del ciclo, y la concentración de glutamina plasmática recogida en el ciclo anterior ( $r = -0,563$ ,  $p < 0,0001$ ) (fig. 3).

De los 254 ciclos de quimioterapia administrados, en 42 (16,5%) se detectó algún grado de insufi-

ciencia renal y en 41 ciclos (16,1%), se comprobó elevación de la glutamina plasmática  $> 1.000 \mu\text{M/L}$ . En 36 ciclos coincidió el trastorno de la función renal con elevación de la glutamina a niveles  $> 1.000 \mu\text{M/L}$  en el ciclo previo, de tal forma que la relación entre ciclos con elevación de la glutamina por encima de estas cifras, y desarrollar algún grado de insuficiencia renal previa a la administración del ciclo siguiente fue muy significativa ( $p < 0,000001$ ).

Al considerar la correlación entre elevación de la glutamina  $> 1.000 \mu\text{M/L}$  y el desarrollo de insuficiencia renal, se observó que 13 pacientes (24%) desarrollaron algún grado de insuficiencia renal y 16 (29,6%) elevaron la glutamina en alguno de los ciclos. Los 13 pacientes con nefrotoxicidad, habían

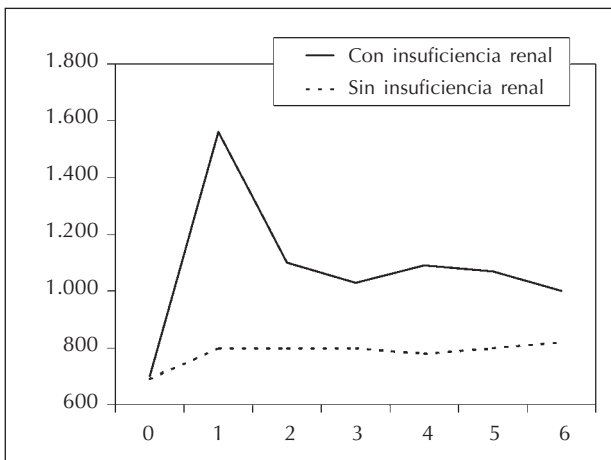


Fig. 1.—Concentraciones de glutamina en los diferentes ciclos de cisplatino en pacientes según desarrollaran o no insuficiencia renal.

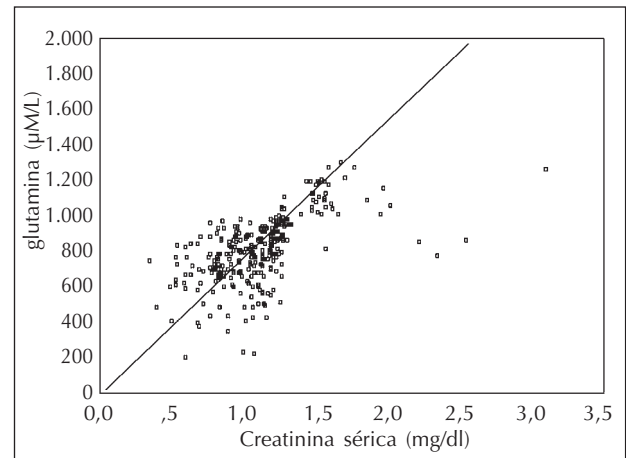


Fig. 2.—Correlación entre glutamina y creatinina sérica en el ciclo siguiente a la administración de cisplatino.

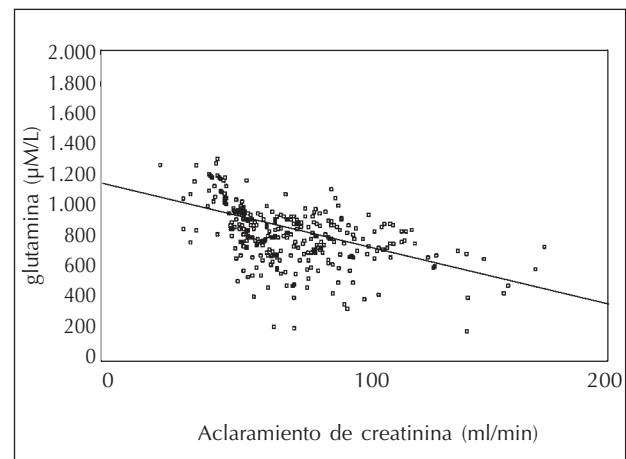


Fig. 3.—Correlación entre glutamina y aclaramiento de creatinina en el ciclo siguiente a la administración de cisplatino.

elevado previamente la glutamina, y sólo 3 pacientes que incrementaron este aminoácido en alguno de los ciclos no desarrollaron posteriormente nefrotoxicidad. De esta forma, la relación entre los pacientes que han desarrollado toxicidad renal con el haber elevado previamente la glutamina  $> 1.000 \mu\text{M/L}$  sigue siendo muy significativa ( $p < 0,000001$ ).

## DISCUSIÓN

El cisplatino provoca nefrotoxicidad, tanto aguda como crónica por acumulación, motivo por el cual se restringió su uso cuando se elaboraron los primeros ensayos. El mecanismo por el cual este fármaco lesiona las células tubulares no está bien definido. Investigaciones recientes sugieren que en la toxicidad renal del cisplatino intervienen enzimas del tipo cisteína S<sup>11</sup>. Son pocos los estudios que analizan las modificaciones del perfil de los aminoácidos plasmáticos en la fase inicial de la insuficiencia renal. En estos estudios se han obtenido resultados discordantes, probablemente por el escaso número de casos estudiados y por la heterogeneidad de los enfermos incluidos: patología, edad, grado de disfunción renal y diferentes tratamientos en momento del análisis<sup>12,13</sup>.

La hiperhidratación y el uso de diuréticos son los medios más usados para prevenir nefrotoxicidad por cisplatino. Regímenes de hidratación convencional que deparen al menos un volumen urinario de 3 litros en 24 horas, como el usado en este estudio, suelen proteger contra la nefrotoxicidad, que se detecta en el 5-10% de los casos. La elección de soluciones donde diluir el CDDP también es importante. La solución salina hipertónica (3-4,5%), utilizada aquí, ha demostrado este efecto protector, posiblemente porque la alta concentración de cloro puede disminuir la unión del cisplatino a los grupos sulfidrílo de las proteínas<sup>14</sup>.

El 24% de pacientes que presentaron insuficiencia renal en alguno de los ciclos es una cifra algo mayor respecto a otras series publicadas. No obstante, hay que resaltar que sólo en 3 casos (5,5%) la toxicidad fue irreversible, siendo éste evento el que suelen recoger los registros de toxicidad de los estudios que emplean cisplatino como fármaco antitumoral, y que coincide con el porcentaje observado en nuestra serie.

Detectar factores que puedan ser predictores de alto riesgo de toxicidad renal secundaria al cisplatino, aunque sea bajo el porcentaje de eventos graves, es de interés por su trascendencia clínica respecto a pronóstico y costes sanitarios.

No se encontraron modificaciones significativas del perfil de aminoácidos plasmáticos respecto a la presencia o no de insuficiencia renal, excepto para la

glutamina. Este hallazgo difiere de otros estudios en los que sí existieron alteraciones de ciertos aminoácidos en la presencia de esa complicación. Tal es el caso de los aminoácidos ramificados valina, leucina e isoleucina<sup>15,16</sup>, la citrulina sérica, los aminoácidos aromáticos, especialmente tirosina<sup>17</sup> y de otros aminoácidos cuyas elevaciones en el fallo renal agudo se detectaron de forma esporádica y variable de unos estudios a otros<sup>18,19</sup>. Ensayos experimentales de nefrotoxicidad inducida por cisplatino concluyen que la cuantificación del transporte tubular renal de aminoácidos resulta en un buen marcador de nefrotoxicidad especialmente en animales jóvenes<sup>20</sup>.

Al orientar este estudio hacia la búsqueda de alteraciones bioquímicas que sirviesen como predictores de alto riesgo de nefrotoxicidad secundaria al cisplatino, se hicieron las determinaciones de los aminoácidos séricos al tercer día del cisplatino antes de detectar la elevación de la creatinina plasmática, que es cuando posiblemente, serían más evidentes las modificaciones del perfil de aminoácidos.

Este estudio demuestra diferencias significativas de los niveles de glutamina al comparar la curvas de evolución de los niveles plasmáticos a través de los ciclos entre los pacientes que desarrollaron algún grado de insuficiencia renal frente a los que no la desarrollaron. Cuando se analiza ciclo a ciclo, hubo una clara tendencia de la glutamina a elevarse en el mismo ciclo en el que se observaba el fallo renal, aunque se encontró que la elevación era mayor en la muestra previa, como si el incremento de este aminoácido pudiera predecir un incremento de la creatinina plasmática antes de tener que administrar el siguiente ciclo. Estos datos fueron corroborados cuando se halló correlación positiva entre concentraciones de glutamina tras el cisplatino, con la creatinina y ClCr previo a la administración del siguiente ciclo.

Al analizar las concentraciones de glutamina a lo largo de los ciclos en pacientes con nefrotoxicidad, los valores medios en cada uno de los ciclos sobrepasaron los  $1.000 \mu\text{M/L}$ , por lo que se eligió esa cifra como punto de corte para sospechar la posibilidad de desarrollar toxicidad renal *a posteriori*, haciéndose tanto por ciclos como por pacientes. En ambos casos, los resultados fueron similares, y la relación fue muy significativa, detectando valores muy aceptables de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del test.

No existen estudios de diseño similar con los que poder contrastar estos resultados. No obstante, hay autores que han detectado elevaciones de la glutamina, y disminución de su aclaramiento plasmático en la insuficiencia renal, sobre todo en fases iniciales. Incluso que dipéptidos formados con glutamina como la alanina-glutamina o la glicina-glutamina, también

muestran una disminución de su aclaramiento en el fallo renal<sup>21</sup>. Otros estudios también apoyan fisiopatológicamente estos resultados al comprobar que en la insuficiencia renal, hay una disminución de la captación de la glutamina por parte del hígado para formar amoniaco y posteriormente urea<sup>8</sup>. Mediante la acción de las dos fracciones de glutaminasa: la hepática y la renal, la glutamina da lugar a glutamato y amoniaco, que posteriormente se transformará en urea (en el riñón, este último paso no ocurre, ya que el amoniaco se expulsa directamente en la orina como acidez titulable). Ambos sustratos (así como las situaciones que conllevan a hiperamonemia, caso de la insuficiencia renal) inhiben la acción de la glutaminasa por mecanismos de retroalimentación<sup>22,23</sup>. Corroborando esto, existen estudios experimentales en ratas a cuyos riñones se les sometió a isquemia, lo que deparó en inhibición del sistema enzimático de la glutaminasa para evitar el acúmulo de amonio, que también tiene efectos tóxicos para el riñón<sup>24</sup>. Pero esta inhibición no es permanente mientras dure la insuficiencia renal, sino que acontece en etapas muy iniciales, y la actividad enzimática retorna a la normalidad en pocos días, con lo cual, el efecto sobre la glutamina sólo se apreciará precozmente<sup>25</sup>. Esto concuerda con los resultados obtenidos en el presente estudio, en el que la elevación de la glutamina fue más evidente en los momentos que podrían corresponder al daño tubular agudo, precedentes al desarrollo de insuficiencia renal manifiesta. Al contrario, cuando el fallo renal era establecido, la glutamina disminuía su concentración.

Este estudio tiene su justificación en la disposición para ampliar a nuevas y precisas técnicas capaces de predecir la población susceptible de desarrollar insuficiencia renal o adelantar su diagnóstico en las fases iniciales<sup>26</sup>.

A modo de conclusión, concentraciones de glutamina superiores a 1.000  $\mu\text{M/L}$  a las 72 horas del tratamiento con cisplatino son un indicador de nefrotoxicidad, más si cabe, cuando en ciclos anteriores se han presentado cambios similares. Ajustes precoces en las dosis de cisplatino administrada y mayor control en la hidratación post-cisplatino pueden ayudar a prevenir grados de insuficiencia renal que en algunos casos son irreversibles.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Safety* 24: 19-38, 2001.
- Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Sem Nephrol* 23: 460-4, 2003.
- Greiber S, Mitch WE. Mechanisms of protein catabolism in uremia: metabolic acidosis and activation of proteolytic pathways. *Min Electrol Metab* 18: 233-236, 1992.
- Druml W. Protein metabolism in acute renal failure. *Min Electrol Metab* 24: 47-54, 1998.
- Druml W, Fischer M, Liebisch B, Lenz K, Roth E. Elimination of amino acids in renal failure. *Am J Clin Nutrition* 60: 418-423, 1994.
- Jones MR, Kopple JD, Swendseid ME. Phenylalanine metabolism in uremic patients and normal man. *Kidney Int* 14: 169-179, 1978.
- Jones MR, Kopple JD. Valine metabolism in normal and chronically uremic man. *Am J Clin Nutr* 31: 1660-1664, 1978.
- Takala J. Total plasma clearance of intravenous essential amino acids: evidence of abnormal metabolism of amino acids in chronic renal failure. *J Parenter Enteral Nutr* 7: 146-150, 1983.
- Lund P. Control of glutamine synthesis in rat liver. *Biochem J* 124: 653-660, 1971.
- Goren MP, Wright RK, Pratt CB. Potentiation of ifosfamide neurotoxicity and tubular nephrotoxicity by prior cis-diamminedichloroplatinum (II) therapy. *Cancer Res* 47: 1457-1460, 1987.
- Zhang L, Hanigan MH. Role of cysteine S-conjugate beta-lyase in the metabolism of cisplatin. *J Pharmacol Exp Therap* 306: 988-94, 2003.
- Bazilinski N, Shaykh M, Ahmed S, Musiala T, Williams RH, Paulos A, Dubin A, Dunea G. Amino acid composition of uremic middle and low molecular weight retention products. *Adv Exper Med Biology* 223: 197-204, 1987.
- Abel RM, Shih UE, Abbott WM, Beck CH, Fischer JE. Amino acid metabolism in acute renal failure. *Ann Surg* 180: 350-355, 1974.
- Goren MP, Wright RK, Horowitz MA. Cumulative renal tubular damage associated with cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 18: 69-73, 1986.
- DeFronzo RA, Felig P. Amino acid metabolism in uremia: insights gained from normal and diabetic man. *Am J Clin Nutrition* 33: 1378-1386, 1980.
- Tizianello A, De Ferrari, G, Garibotto G, Robando C, Lutman M, Passerone G, Bruzzone M. Branched-chain amino acid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 16: S17-22, 1983.
- Druml W, Roth E, Lenz K, Lochs H, Kopsa H. Phenylalanine and tyrosine metabolism in renal failure: dipeptides as tyrosine source. *Kidney Int Suppl* 27: S282-286, 1989.
- Druml W, Burguer U, Kleinberger G, Lenz K, Laggner A. Elimination of amino acids in acute renal failure. *Nephron* 42: 62-67, 1986.
- Ceballos I, Chauveau, P, Guerin V, Bardet J, Parvy P, Kamoon P, Jungers P. Early alterations of plasma free amino acids in chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 188: 101-108, 1990.
- Fleck C, Kretzschel I, Sperschneider T, Appenroth D. Renal amino acid transport in immature and adult rats during chromate and cisplatin-induced nephrotoxicity. *Amino Acids* 20: 201-15, 2001.
- Hubl W, Druml W, Roth E, Lochs H. Importance of liver and kidney for the utilization of glutamine-containing dipeptides in man. *Metab Clin Exp* 43: 1104-1107, 1994.
- Carter P, Welbourne T. Glutamate transport regulation of renal glutaminase flux *in vivo*. *Am J Physiology* 273: 521-527, 1997.
- Welbourne TC, Mu X. Extracellular glutamate flux regulates intracellular glutaminase activity in LLC-PK1-F+ cells. *Am J Physiol* 268: 1418-1424, 1995.
- Curi TC, De Melo MP, De Azevedo RB, Zorn TM, Curi R. Glutamine utilization by rat neutrophils: presence of phosphate-dependent glutaminase. *Am J Physiol* 273: 1124-1129, 1997.
- Anderson NM, Hortelano P, Alleyne GA. Renal metabolism of glutamine in rats with acute renal failure. *Kidney Int* 22: 640-642, 1982.
- Dagher PC, Herget-Rosenthal S, Ruehm SG, Jo SK, Sar RA, Agarwal R, Molitoris BA. New developed techniques to study and diagnose acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14: 2188-98, 2003