

# ORIGINALES

## Prevención de la nefrotoxicidad grave por cisplatino con hidratación y diuresis osmótica

F. FERNANDEZ VEGA \*, R. PECES SERRANO \*, A. PANIZO \*\* y J. ALVAREZ GRANDE \*

\* Servicio de Nefrología.

\*\* Sección de Neumología.

Ciudad Sanitaria Nuestra Señora de Covadonga. Oviedo.

### RESUMEN

Se estudiaron 11 pacientes con neoplasias pulmonares inoperables y función renal normal, tratados con cisplatino a dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 3 semanas. Antes, durante y después de la dosis correspondiente se llevó a cabo una intensa hidratación asociada a la administración de manitol. Con estas medidas se evitó la nefrotoxicidad grave, ya que sólo 3 pacientes presentaron elevaciones transitorias de la creatinina sérica y no hubo diferencias estadísticamente significativas en el aclaramiento de creatinina basal y postratamiento. Sin embargo, 9 de los casos desarrollaron hipomagnesemia, existiendo una relación directa con la dosis total de cisplatino recibida. Algunos casos mostraron datos compatibles con acidosis tubular renal distal, lo que sugiere que la afectación tubular puede localizarse a diferentes niveles de la nefrona.

Palabras clave: Neoplasia pulmonar. Cisplatino (CDDP). Nefrotoxicidad. Hipomagnesemia. Acidosis tubular distal.

### PREVENTION OF SEVERE CISPLATIN NEPHROTOXICITY BY HYDRATION AND OSMOTIC DIURESIS

### SUMMARY

Eleven patients with inoperable pulmonary neoplasms and normal renal function treated with 80 mg/m<sup>2</sup> body surface area of cisplatin at 3 week intervals, were studied. Extensive hydration before, during, and immediately after administration of cisplatin and concomitant administration of mannitol can prevent the development of severe nephrotoxicity. Only 3 patients had transient elevations in serum creatinine and there was no statistically significant difference between basal and posttreatment creatinine clearances. However, hypomagnesemia developed in 9 patients. There was a correlation between the total dose of cisplatin received and the hypomagnesemia. Several cases showed data consistent with distal renal tubular acidosis, suggesting that tubular dysfunction can be located at different levels of the nephron.

Key words: Pulmonary neoplasia. Cisplatin. Nephrotoxicity. Hypomagnesemia. Distal tubular acidosis.

### INTRODUCCION

El cisplatino (Cis-diaminodichloro-platino II, CDDP) es un compuesto inorgánico de platino que se ha utilizado en diversos tipos de neoplasias sólidas, entre ellas las

pulmonares<sup>1-5</sup>. El efecto colateral de mayor relieve es la nefrotoxicidad, la cual puede manifestarse como un fracaso renal agudo por necrosis tubular y más frecuentemente como una insuficiencia renal dosis dependiente reversible y que en ocasiones condiciona un daño renal permanente<sup>1,5-12</sup>. Además, y como consecuencia de una lesión tubular más sutil, se ha descrito frecuentemente la aparición de hipomagnesemia por pérdida renal selectiva de magnesio<sup>13-18</sup>.

El objetivo de este trabajo fue estudiar, en 11 pacientes con neoplasias pulmonares tratados con dosis altas

Recibido: 8-VIII-1984.

En forma definitiva: 18-XII-1984.

Aceptado: 24-XII-1984.

Correspondencia: Dr. R. Peces.

Servicio de Nefrología.

C. S. Nuestra Señora de Covadonga.

Celestino Villamil, s/n.

33006. Oviedo.

de CDDH e hidratación concomitante, los cambios experimentados por la función renal en relación con la dosis acumulativa de la droga, así como sus efectos sobre los niveles de magnesio.

**MATERIAL Y METODOS**

Se estudiaron 11 pacientes varones con neoplasias pulmonares inoperables que recibieron una dosis única de CDDP de 80 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 3 semanas (la dosis total osciló entre 260 y 1.440 mg.). Los datos clínicos se resumen en la tabla I.

Las condiciones para comenzar el protocolo de tratamiento con CDDP fueron: edad inferior a 70 años, enfermedad limitada (tumor con o sin adenopatías hiliares o mediastínicas e incluso con adenopatías supraclaviculares ipsolaterales), no haber recibido tratamiento previo con quimioterapia y/o radioterapia y tener una función renal normal.

Para prevenir la nefrotoxicidad se utilizó una pauta de hidratación y diuresis osmótica según el esquema de CVITKOVIC y cols.<sup>2</sup>, ligeramente modificado (Fig. 1). En las 12 horas previas a la administración de CDDP los pacientes recibieron por vía i.v. 3.000 c.c. de solución glucosalina (glucosa 5 % y cloruro sódico, 0,45 %), inmediatamente antes y después una dosis total de 250 c.c. de manitol al 10 % y en las 12 horas siguientes 4.000 c.c. de solución glucosalina con 80 mEq de ClK.

El intervalo mínimo para la administración de un nuevo ciclo de CDDP fue de 3 semanas, considerándose requisito impres-

cindible previo que la creatinina sérica fuese inferior a 1,5 mg/dl., y el aclaramiento de creatinina superior a 70 ml/min. Si tras haber recibido uno o varios ciclos de tratamiento no se cumplían estas condiciones se esperó uno o más intervalos de 3 semanas para administrar la droga.

Antes de la administración de la primera dosis de CDDP y previo a cada uno de los sucesivos ciclos se realizaron las siguientes determinaciones analíticas. En sangre: hemograma, Na, K, Cl, HCO<sub>3</sub>, Mg, urea, Cr y ácido úrico. En orina: pH, Na, K, Cl, proteínas, glucosa y Mg (sólo en 3 casos). En los 3 casos en los que se determinó la magnesuria se hizo 3 semanas después de la administración de CDDP. En todos los casos se determinó el Ccr basal y antes de cada ciclo de tratamiento.

Los valores se expresan como media ± EEM. Para la comparación estadística de los resultados se utilizó la t de Student para muestras emparejadas. El análisis de correlación entre dos variables se realizó por el método de los mínimos cuadrados.

**RESULTADOS**

La intensa hidratación (8 litros/24 horas de volumen) fue bien tolerada por todos los enfermos y ninguno presentó síntomas o signos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Sólo 3 pacientes presentaron durante el tratamiento con CDDP una elevación transitoria de los niveles de creatinina sérica: el paciente 1 tras el segundo ciclo, el

TABLA I

**DATOS CLINICOS Y DOSIS DE CDDP**

Caso	Edad/sexo	Tumoración	Número ciclos	Dosis total (mg.)	Tiempo de seguimiento (meses)
1	35 V	Carcinoma epidermoide	2	380	4
2	57 V	Carcinoma de céls. avena	11	1.320	11
3	58 V	Carcinoma epidermoide	12	1.440	13
4	61 V	Carcinoma céls. avena	6	840	9
5	64 V	Carcinoma indiferenciado	5	750	8
6	56 V	Carcinoma indiferenciado	7	980	7
7	46 V	Carcinoma céls. avena	8	960	7
8	46 V	Carcinoma céls. avena	3	390	2
9	67 V	Adenocarcinoma	3	390	2
10	38 V	Adenocarcinoma	2	300	2
11	43 V	Adenocarcinoma	2	260	3
$\bar{X} \pm EEM$ 51,9 ± 3,4			5,5 ± 1,1	728 ± 125,7	6,2 ± 1,2

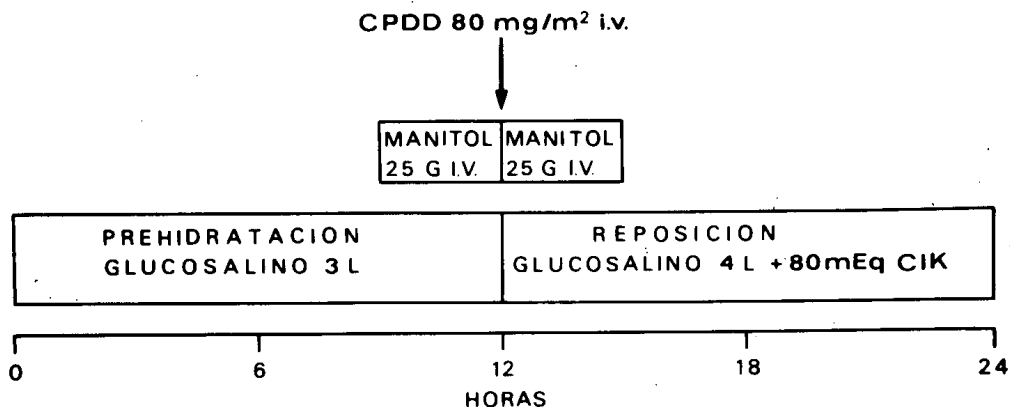


Fig. 1.—Esquema de administración de CDDP.

paciente 3 tras el séptimo y décimo ciclos y el paciente 5 tras el segundo, tercero y sexto ciclos (Fig. 2). Con ciclos adicionales los 3 casos quedaron al finalizar el tratamiento con un ligero descenso del Ccr con respecto al basal (tabla II). En el conjunto de los casos la media de los valores de aclaramiento de creatinina pre y postratamiento no experimentó diferencias significativas (tabla II y figura 3).

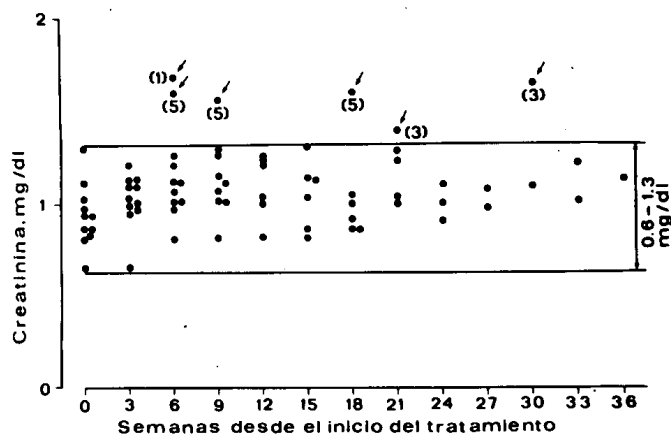


Fig. 2.—Niveles de creatinina sérica en 11 pacientes tratados con CDDP. Las flechas indican los casos que tuvieron elevaciones transitorias de creatinina y el número entre paréntesis identifica cada caso.

Antes de iniciar el tratamiento con CDDP los niveles séricos de magnesio fueron normales en todos los enfermos (normal 1,8-2,2 mg/dl.). Nueve de los 11 casos (82 %) presentaron hipomagnesemia durante el tratamiento, evidenciada en varias determinaciones en 7 de ellos. Comparando los niveles basales de magnesio de los 11 enfermos con los niveles más bajos objetivados tras recibir la droga, la diferencia fue estadísticamente significativa ( $2,0 \pm 0,05$  versus  $1,4 \pm 0,1$   $p < 0,0001$ ) (tabla II). Asimismo se encontró una relación directa entre el grado de hipomagnesemia y la dosis total de CDDP administrada (4: 0,60;  $p < 0,05$ ). En 3 pacientes con hipomagnesemia

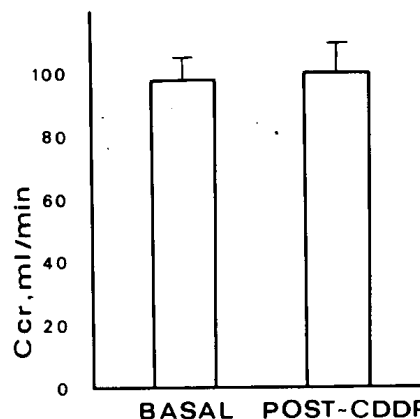


Fig. 3.—Aclaramiento de creatinina antes y después del tratamiento con CDDP.

en los que se determinó la magnesuria, ésta fue de 95, 116 y 76 mg/24 horas, respectivamente (normal:  $59,3 \pm 4,6$ ;  $\bar{X} \pm EEM$  de 10 controles). Ningún paciente experimentó síntomas o signos de tetania y en ningún caso fue preciso administrar suplementos de magnesio.

De los 9 pacientes con hipomagnesemia, 7 presentaron simultáneamente acidosis metabólica ( $\text{HCO}_3 < 23$  mEq/l.) y 5 de ellos tenían también un pH urinario superior a 5,5. El paciente 7 con normomagnesemia presentaba acidosis metabólica y pH urinario de 7,5 (tabla II). Ninguno de los pacientes presentó glucosuria ni modificación de los niveles de ácido úrico en sangre.

DISCUSION

Mientras que en algunos estudios recientes una moderada hidratación y la administración de manitol o furosemina da lugar a grados aceptables de nefrotoxicidad, en otros la administración de dosis medias o altas de CDDP lleva consigo una alta incidencia de insuficiencia renal<sup>19-21</sup>.

En este trabajo hemos comprobado que la hidratación

TABLA II

DATOS BIOQUIMICOS ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON CDDP

Caso	Basal					Post-CDDP				
	Mg mg/dl.	HCO <sub>3</sub> mEq/l.	pH orina	Cr mg/dl.	Ccr ml/min.	Mg mg/dl.	HCO <sub>3</sub> mEq/l.	pH orina	Cr mg/dl.	Ccr ml/min.
1	1,9	25,0	5,0	1,03	101	1,0	21,5	6,5	1,26	80
2	2,0	23,0	6,0	0,88	95	1,0	18,7	7,5	1,09	72
3	1,8	26,5	6,5	1,30	83	1,3	20,8	8,5	1,20	67
4	2,1	28,0	5,0	1,10	96	1,5	20,0	7,5	0,84	112
5	2,2	24,0	5,0	1,12	119	1,5	22,0	5,0	1,30	99
6	2,2	24,0	5,0	0,94	92	1,5	20,2	5,0	1,07	121
7	2,0	24,0	6,0	0,78	108	1,9	20,2	7,5	1,06	106
8	1,8	25,5	6,0	0,94	83	1,2	24,0	5,5	1,11	107
9	2,2	24,0	5,0	0,84	76	1,7	23,0	5,5	1,00	107
10	2,0	24,0	5,5	0,80	99	2,0	23,5	5,0	1,10	119
11	1,8	24,0	5,0	0,56	97	1,7	22,0	7,0	0,53	113

$\bar{X} \pm EEM$  2,0  $\pm$  0,05\*24,7  $\pm$  0,4 5,4  $\pm$  0,1 0,93  $\pm$  0,0695,3  $\pm$  3,81,4  $\pm$  0,1\*21,4  $\pm$  0,5 6,4  $\pm$  0,3 1,05  $\pm$  0,06100,2  $\pm$  5,9

\*  $p < 0,0001$ .

y la inducción de una diuresis osmótica con manitol pre y postquimioterapia previenen el desarrollo de nefrotoxicidad grave y permiten la administración de dosis altas de CDDP con la consiguiente mayor eficacia antitumoral. Sin embargo, ello no impide la aparición de otros trastornos electrolíticos más sutiles como expresión de afectación tubular.

Aunque está sin determinar el mecanismo exacto por el cual la prehidratación y la infusión de manitol tienen un efecto protector sobre la función renal, cabe pensar que el mantenimiento de un elevado flujo de orina facilita la dilución del cisplatino. Por otra parte, el manitol puede tener un efecto beneficioso adicional al disminuir la unión de la droga a las proteínas plasmáticas<sup>17</sup>.

Recientemente se ha comprobado que la expansión con salino al 0,9 % y la administración de dosis altas de CDDP en salino al 3 % como vehículo evita la nefrotoxicidad<sup>22</sup>. El mecanismo protector se pone en relación con la inducción de una mayor cloruresis, que disminuye la formación de «productos hidratados» de cisplatino con toxicidad tubular.

La expansión del volumen plasmático y la administración de manitol disminuyen la reabsorción tubular de magnesio y aumentan su excreción urinaria<sup>23</sup>. Con el fin de evitar este posible artefacto las determinaciones analíticas se efectuaron inmediatamente antes de la administración de cada dosis de CDDP, es decir, 3 semanas después de la expansión; por lo que resulta improbable que la hipomagnesemia esté en relación con la fase diurética. Por otra parte, no creemos que exista relación entre la posible pérdida urinaria de magnesio como consecuencia de la diuresis forzada y la persistente hipomagnesemia con aumento de la excreción urinaria de magnesio 3 semanas después de la administración de CDDP. Debido a la sistemática de los controles analíticos llevada a cabo durante el protocolo no podemos saber el efecto inmediato del CDDP, por lo que las alteraciones del magnesio pudieron ser mucho más intensas e incluso estar presentes en pacientes en los que no se evidenciaron<sup>23</sup>.

El hecho de que algunos de los pacientes con hipomagnesemia presenten acidosis metabólica coincidente con un pH urinario superior a 5,5 plantea una interpretación difícil. Dado que éstos fueron en parte hallazgos colaterales del estudio no fue posible confirmarlos con estudios tubulares más precisos, tales como pruebas de acidificación con cloruro amónico. Sin embargo y aunque de nuestros datos no puede obtenerse suficiente evidencia de que se trate de una acidosis tubular distal, algunos hechos lo sugieren. Así la ya descrita asociación de acidosis tubular renal distal e hipomagnesemia<sup>24,25</sup>, la ya apuntada coincidencia de un pH urinario inapropiadamente alto junto a la acidosis metabólica, la ausencia de glucosuria e hipouricemia (expresivas de tubulopatías proximal) y el hecho de que un paciente no incluido en el presente estudio, que presentó también acidosis metabólica y pH urinario alcalino, fue incapaz de elevar la

PCO<sub>2</sub> urinaria tras sobrecarga de bicarbonato. Por otra parte, también se puede especular que aunque la hipomagnesemia puede alterar el transporte activo en el túbulo distal<sup>24</sup>, tanto ésta como la posible alteración de la acidificación distal pueden ser debidas a la propia acción tóxica directa del CDDP<sup>16</sup>.

En resumen, la toxicidad renal del CDDP puede ser de grado variable y en muchos casos reversible. La hipomagnesemia es un hecho común que puede requerir terapéutica sustitutiva con el fin de prevenir síntomas adicionales. Son necesarios estudios más precisos para ayudar a definir con exactitud las alteraciones de la acidificación distal.

## AGRADECIMIENTOS

A Emma Díaz por la realización mecanográfica del manuscrito.

A M.<sup>a</sup> Angeles Moro Sánchez, diplomada en enfermería, por su valiosa asistencia técnica.

## BIBLIOGRAFIA

1. WILTSHAW, E., y KRONER, T.: «Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-11985) in advanced adenocarcinoma of the ovary». *Cancer Treat. Rep.*, 60: 55, 1976.
2. HAYES, D. M.; CVITKOVIC, E.; GOLBEY, R. B.; SCHEINER, E.; HELSON, L., y KRAKOFF, I. H.: «High dose cis-platinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis». *Cancer*, 39: 1372-81, 1977.
3. SONG, S. Y.; CHARY, K. K.; HIGBY, D. J.; HENDERSON, E. S., y KLEIN, E.: «Cisdiamminedichloride platinum II in the treatment of metastatic malignant melanoma». *Clin. Res.*, 25: 411A, 1977.
4. GONZALEZ VITALE, J. C.; HAYES, D. M.; CVITKOVIC, E., y STERNBERG, S. S.: «The renal pathology in clinical trials of cis-platinum II diamminedichloride». *Cancer*, 39: 1362-1371, 1977.
5. DENTINO, M.; WFT, R. C.; YUM, N. M.; WILLIAMS, D. S., y EINYORN, L. H.: «Long term effect of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function and structure in man». *Cancer*, 41: 1274-1281, 1978.
6. ROSSOF, A. H.; SLAYTON, R. E., y PERLIA, C. P.: «Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875, CACP)». *Cancer*, 30: 1451, 1972.
7. HARDAKER, W. T. Jr.; STONE, R. A., y Mc COY, R.: «Platinum nephrotoxicity». *Cancer*, 34: 1030, 1974.
8. NITSCHKE, R.; STARLING, K.; LAND, V., y KOMP, D.: «Cis-platinum in childhood malignancies». *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 17: 310, 1976.
9. FLEMING, J. J.; COLLIS, C., y PECKHAM, M. J.: «Renal damage after Cis-platinum». *Lancet*, 3: 960, 1979.
10. JONES, B.; MLADEK, J.; BHALLA, R.; REIDENBERG, M.; SCHWARTZ, M., y YOUNG, C.: «Enzymuria and beta-2 microglobulinuria as sensitive indices of cisplatin nephrotoxicity». *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 20: 336, 1979.
11. KUHN, J. A.; ARGY, W. P.; RAKOWSKI, T. A.; MORIARTY, J. K.; SCHEINER, G. E., y SCHEIN, P. S.: «Nephrotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II) as measured by urinary beta-glucuronidase». *Cancer Treat. Rep.*, 64: 10-11, 1980.
12. COHEN, A. I.; HARBERG, J., y CITRIN, D. L.: «Measurement of urinary beta-2 microglobulin in the detection of cisplatin nephrotoxicity». *Cancer Treat. Rep.*, 65: 1083, 1981.
13. HILL, J. B.; BLACHLEY, J. D., y TROTTER, M.: «Hypomagnesemia, hypocalcemia and hypokalemia with cisplatin treatment». *Clin. Res.*, 26 (2): 780A, 1978.
14. ANDERSON, T.; JAVADPOUR, N.; SCHILSKY, R.; BARLOCK, A., y YOUNG, R. C.: «Chemotherapy for testicular cancer: Current status of the National Cancer Institute Combined Modality Trial». *Cancer Treat. Rep.*, 63 (9): 1687-95, 1979.
15. SCHILSKY, R. L., y ANDERSON, T.: «Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin». *Ann. Intern. Med.*, 90: 920-31, 1979.
16. GUARINO, A. M.; MILLER, D. S.; ARNOLD, S. T., and cols.: «Plati-

- nate toxicity: past, present, and prospects». *Cáncer Treat. Rep.*, 63 (9): 1475-83, 1979.
17. BLACHLEY, J. D., y HILL, J. B.: «Renal and Electrolyte Disturbances Associated with Cisplatin». *Ann. Intern. Med.*, 95: 628-632, 1981.
  18. LYMANM, W.; COIMBATURE; BISCUSO, L., y MARTIN, G.: «Cisplatin induced Hypocalcemia and Hypomagnesemia». *Arch. Intern. Med.*, 140: 1513-1514, 1980.
  19. BAUM, E. S.; GAYNON, P.; GRENBERG, L.; KRIVIT, W., y HAMMOND, D.: «Phase II trial of cisplatin in refractory childhood cancer: Children's Cancer Study Group Report». *Cáncer Treat. Rep.*, 65: 815-822, 1981.
  20. BHUCHAR, V. K., y LANZOTTI, V. J.: «High-dose cisplatin for lung cancer». *Cáncer Treat. Rep.*, 66: 375-6, 1982.
  21. VOGELZANT, N. J., y KENNEDY, B. J.: «Hypomagnesemia and renal dysfunction during cisplatin-based chemotherapy of germ cell cancer». *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1: 117, 1982.
  22. OZOLS, R. F.; CORDEN, B. J.; JACOB, J.; WESLEY, M. N.; OST-CHEGA, Y., y YOUNG, R. C.: «High-dose cisplatin in hypertonic saline». *Ann. Intern. Med.*, 100: 19-24, 1984.
  23. ZUMKLEY, M.; BERTRAM, H. P.; PREUSSER, P.; KELLINGHAUS, H.; STRAUB, C., y VETTER, H.: «Renal excretion of magnesium and trace elements during cisplatin treatment». *Clinical Nephrol.*, 17: 254-257, 1982.
  24. PASSER, J.: «Incomplete distal renal tubular acidosis in hypomagnesemia dependent hypocalcemia». *Arch. Intern. Med.*, 136: 462-466, 1976.
  25. MANZ, F.; SCHARER, K.; JANKA, D., y LOMBECK, J.: «Renal magnesium wasting, incomplete tubular acidosis, hypercalciuria and nephro-calcinosis in siblings». *Europ. J. Pediat.*, 28: 76-79, 1978.