

Insuficiencia renal crónica por cisplatino

R. Simó *, A. Sanjosé *, M. Carrera **, A. Salas ***, M. Bachs **** y J. L. Tovar *

* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón. Barcelona.

** Servicio de Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria Príncipes de España. Hospitalet de Llobregat.

*** Servicio de Anatomía Patológica. Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón. Barcelona.

**** Servicio de Toxicología. Hospital Clínico Provincial. Barcelona.

RESUMEN

Se describe un caso de insuficiencia renal crónica atribuible a la administración de cisplatino como tratamiento de un adenocarcinoma ovárico a pesar de emplearse las pautas de hidratación y diuresis forzada recomendadas. Como particularidades más destacables están el largo intervalo de tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de la insuficiencia renal y la detección de platino en el tejido renal a los treinta meses de haber finalizado el tratamiento.

Palabras clave: **Cisplatino (CDDP). Nefrotoxicidad.**

CHRONIC RENAL FAILURE ATTRIBUTED TO CISPLATIN TOXICITY

SUMMARY

A case of chronic renal failure attributed to cisplatin nephrotoxicity is reported, with special reference to the unusual features of a long delay between the drug administration and the manifestations of the nephrotoxicity, which appeared in spite of hydration and forced diuresis. Thirty months after the last administration of cisplatin, it was found in renal tissue.

Key words: **Cisplatin (CDDP). Nephrotoxicity.**

Correspondencia: Dr. J. L. Tovar
Servicio de Nefrología.
Hospital General.
Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón.
Avda. Valle de Hebrón, s/n.
08035 Barcelona

Recibido: 14-X-85.

En forma definitiva: 17-XII-85.

Aceptado: 14-I-86.

Introducción

La nefrotoxicidad tardía por cis-diamino-dicloro-platino (CDDP) es infrecuente y aparentemente poco relevante, especialmente cuando se emplean las pautas de hidratación y diuresis forzada adecuadas^{1, 2}. Recientemente hemos tenido la oportunidad de asistir a una paciente que, tras la administración de CDDP a dosis habituales, desarrolló tardíamente una insuficiencia renal crónica por nefritis tubulointersticial. Las exploraciones complementarias efectuadas y el examen necrópsico minucioso descartaron la presencia de cualquier otro proceso etiológico. Como particularidades a destacar en este caso y no halladas en la literatura revisada están: el gran intervalo de latencia entre la administración del fármaco y la aparición de la insuficiencia renal; el carácter progresivo de la misma, que hizo a la enferma subsidiaria de tratamiento con hemodiálisis, y la detección de plati-

no en el tejido renal a los treinta meses de haber finalizado su administración.

Caso clínico

Se trataba de una mujer de cincuenta y ocho años de edad, sin antecedentes familiares de interés ni hábitos tóxico-farmacológicos. A los cincuenta y cinco años fue diagnosticada de cistadenocarcinoma sero-papilar de ovario en estadio III, por cuyo motivo se practicó histerectomía y anexectomía bilateral. Las urografías y la TAC abdominal realizadas postintervención no mostraron hallazgos patológicos. Dos meses después del diagnóstico se inició tratamiento poliquimioterápico, consistente en diez ciclos, con veintiocho días de intervalo libre entre cada ciclo, de CDDP a dosis de 85 mg. (50 mg/m²), adriamicina 60 mg. (40 mg/m²) y ciclofosfamida 1.500 mg. (450 mg/m²) por ciclo, junto con medroxiprogeste-

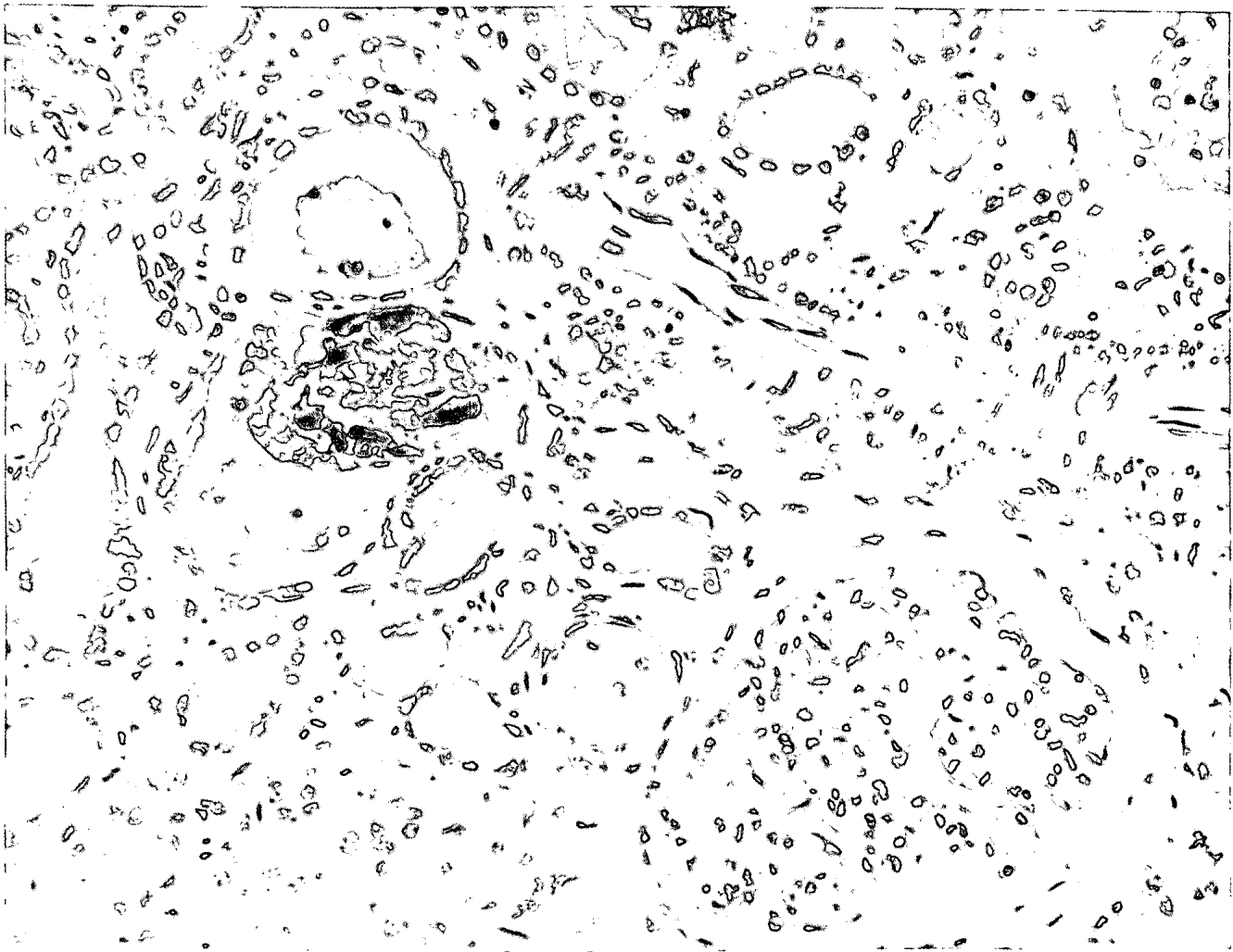


Fig. 1.—Afectación tubulointersticial por CDDP. Hematoxilina-eosina $\times 200$.

rona. Antes y después de la administración de CDDP se procedió, según normas protocolizadas, a hidratación y diuresis forzada con manitol como medida de protección renal. Un mes después de finalizado el tratamiento poliquimioterápico se practicó una laparotomía exploradora que no demostró recidiva tumoral. La creatinina plasmática en dicho momento era de 1,4 mg/dl. y se constató una anemia normocítica normocrómica con 9,3 gm/dl. de hemoglobina, que, tras descartar otras causas, fue interpretada como secundaria a bloqueo medular por el CDDP. No se realizó ningún control analítico hasta ocho meses más tarde, apreciándose una creatinina plasmática de 1,8 mg/dl. En una nueva revisión efectuada seis meses después se observó la presencia de una creatinina de 9,7 mg/dl. y urea de 242 mg/dl., refiriendo la paciente poliuria, nicturia, anorexia y calambres en extremidades inferiores desde hacía unos tres meses. En ningún momento del seguimiento se detectó hipertensión arterial. A la vista de tales hallazgos es trasladada al Servicio de Nefrología.

El examen físico mostró una paciente obesa, normotensa (TA 130/80), con discreta palidez cutaneomucosa y subedemas maleolares. La auscultación respiratoria, así como la exploración cardiovascular, abdominal y neurológica, se hallaban dentro de la normalidad. En la analítica destacaba un aclaramiento de creatinina de 3,2 ml/min., con creatinina plasmática de 11 mg/dl. y proteinuria de 1 gm/24 horas. El sedimentó de orina era normal y los urocultivos negativos. Persistía la anemia normocítica normocrómica con 3.110.000 hematíes y 9,9 gm/dl. de hemoglobina, con normalidad en los recuentos de leucocitos y plaquetas en sangre periférica. El resto de los parámetros bioquímicos, incluyendo glucemia, ácido úrico y calcemia, estaban dentro de los límites de la normalidad. La dosificación de inmunoglobulinas, determinación de anticuerpos antitejido y estudio del complemento fueron normales o negativos. Ecográficamente se demostró la existencia de unos riñones de tamaño normal, sin signos de dilatación de las vías excretoras. La TAC abdominal fue normal y la angiografía de sustracción digital (DIVAS) no mostró patología en las arterias renales principales. La cistografía miccional y la cistoscopia no revelaron patología. La biopsia renal demostró la presencia de una afectación tubulointerstitial consistente en fibrosis focal, infiltrados inflamatorios de células mononucleadas, depósitos cálcicos intersticiales e hialinización de las paredes arteriolas, con conservación de la arquitectura glomerular (fig. 1). Ante el deterioro de la función renal se instauró tratamiento con hemodiálisis periódicas. La paciente falleció a los dos meses de haber iniciado la hemodiálisis en el curso de un proceso séptico intercurrente. El examen post-mortem del tejido renal confirmó los hallazgos de la biopsia y el resto del estudio necrópsico no demostró

patología relevante. La espectrofotometría de absorción atómica del tejido renal obtenido post-mortem detectó cantidades apreciables de platino (0,68 μ g/gm. de tejido), a pesar de que habían transcurrido treinta meses desde la última dosis de CDDP.

Discusión

La nefrotoxicidad del CDDP incluye: a) Insuficiencia renal aguda por necrosis tubular distal. Es la afectación más común y ampliamente estudiada^{3, 4, 5}. b) Síndromes tubulares con función renal normal. El cuadro más típico es la pérdida tubular de magnesio, que puede producir tetania^{6, 7}. c) Insuficiencia renal crónica tras insuficiencia renal aguda⁵. Su frecuencia es difícil de determinar, ya que muchos pacientes fallecen por complicaciones de su enfermedad de base tras la insuficiencia renal aguda⁸. d) Insuficiencia renal crónica sin insuficiencia renal aguda previa, como es el caso que nos ocupa.

Los efectos nefrotóxicos a largo plazo del CDDP eran desconocidos hasta hace poco tiempo⁵. Actualmente se considera que el CDDP es probablemente el único fármaco de entre los que puede producir insuficiencia renal aguda que puede desarrollar, con cierta frecuencia, insuficiencia renal crónica⁸. Así, Dentino y cols.⁹, en un estudio prospectivo realizado en quince pacientes con carcinoma de testículo tratados con CDDP, encontraron a los seis meses una insuficiencia renal crónica en todos los casos, con una decapitación de la función renal del 40 % como media, que permanecía estable a los veinticuatro meses. La biopsia mostraba afectación tubulointerstitial crónica moderada, con predominio en los túbulos proximales y glomérulos estrictamente conservados. Recientemente, Chiuten y cols.¹, en un seguimiento postratamiento realizado sobre 54 pacientes, encuentran un solo caso de insuficiencia renal crónica, de carácter leve, a los dos meses de cesar el mismo, permaneciendo también estable a los diecisiete meses. Las discrepancias entre estos autores en cuanto a la incidencia de insuficiencia renal crónica son posiblemente atribuibles a la utilización por parte de los segundos de pautas de hidratación y diuresis forzada.

Existen estudios que van a favor de la instauración de nefropatía subclínica tras la administración de CDDP, así como alteraciones morfológicas sugestivas de continuación del daño renal una vez establecido, hecho que no es de extrañar, ya que se sabe que el CDDP está presente en el tejido renal aun a los cuatro meses de su administración^{4, 9, 10}. En este sentido, nosotros hemos detectado platino en cantidades apreciables a los treinta meses de cesar el tratamiento. Por todo ello, y especialmente tras la experiencia de este caso con las particularidades mencionadas, creemos necesario un seguimiento más prolongado de los pacientes que reciben CDDP hasta que no se

R. SIMO, A. SANJOSE, M. CARRERA,
A. SALAS, M. BACHS y J. L. TOVAR

conozcan con mayor precisión sus repercusiones sobre el funcionalismo renal a largo plazo.

Bibliografía

1. Chiuten D, Vogl S, Kaplan B y Camacho F: Is There Cumulative or Delayed Toxicity from Cis-platinum? *Cancer* 52:211-214, 1983.
2. Fernández Vega F, Peces Serrano R, Panizo A y Alvarez Grande J: Prevención de la nefrotoxicidad grave por cisplatino con hidratación y diuresis osmótica. *Nefrología* V:11-15, 1985.
3. González-Vitale JC, Hayes DM, Cvitkovic E y Sternberg SS: The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (II) diaminedichloride. *Cancer* 39:1362-1371, 1977.
4. Rozenzweig M, Von Hoff DD, Slavik M y Muggia FM: Cis-diaminedichloroplatinum (II). A New Anticancer Drug. *Ann Intern Med* 86:803-812, 1977.
5. Madias NE y Harrington JT: Platinum Nephrotoxicity. *Am J Med* 65:307-314, 1978.
6. Schilsky RL y Anderson T: Hypomagnesemia and Renal Magnesium Wasting in Patients Receiving Cisplatin. *Ann Intern Med* 90:929-931, 1979.
7. Zumkley H, Bertram HP, Preusser P, Kellinghaus H, Straub C y Vetter H: Renal excretion of magnesium and trace elements during cisplatin treatment. *Clin Nephrol* 17:254-257, 1982.
8. Murray TG: Drug-induced chronic tubulo-interstitial renal disease. En *Contemporary issues in nephrology* vol 10, pp 187-204. Ed. Cotran, RS Churchill Livingstone. New York, 1983.
9. Dentino M, Luft FC, Yum MN, Williams SD y Einhorn LH: Long effect of cis-diaminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* 41: 1274-1281, 1978.
10. Jones BR, Bhalla RB, Mladek J, Kaleya RN, Gralla RJ, Alcock NW, Schwartz MK, Young CW y Reidenberg MM: Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cis-platinum. *Clin Pharmacol Ther* 27:557-562, 1980.