

Nefrotoxicidad por cisplatino: afectación funcional glomerular y tubular precoz

M. J. Aladrén, J. A. Gutiérrez Colón y A. Tres Sánchez*

Servicio de Nefrología. H. Miguel Servet. Zaragoza.

* Servicio de Oncología. H. Clínico Universitario. Zaragoza.

RESUMEN

El objetivo de nuestro estudio fue valorar qué parámetros de función renal detectaron de forma más precoz y constante los cambios nefrotóxicos producidos por el tratamiento con cisplatino en un grupo de pacientes.

Estudiamos 25 pacientes con carcinoma de ovario que recibieron tratamiento con 12 tandas de 80 mg/m² de cisplatino cada cuatro semanas. Valoramos los datos tanto en las 24 horas postinfusión como transcurridas cuatro semanas tras cada ciclo de tratamiento.

Encontramos aumentos estadísticamente significativos de creatinina plasmática junto con disminución del aclaramiento de creatinina de un 10% al finalizar los ciclos. La eliminación de calcio en orina disminuyó de forma precoz, constante y evolutiva. No encontramos datos indicativos de acidosis tubular renal.

Concluimos que es aconsejable valorar las pequeñas modificaciones de creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina como indicadores de una nefrotoxicidad en desarrollo. La hipocalciuria se muestra como uno de los parámetros que más precoz y constantemente aparece como indicativo de alteración tubular secundaria al tratamiento por cisplatino.

Palabras clave: **Cisplatino. Nefrotoxicidad. Hipocalciuria.**

CISPLATIN NEPHROTOXICITY: EARLY FUNCTIONAL GLOMERULAR AND TUBULAR CHANGES

SUMMARY

In order to assess those parameters that were the most accurate and early predictors of nephrotoxic changes induced by cisplatin treatment, we have studied a group of patients (n = 25) with ovarian adenocarcinoma who underwent therapy with this drug. They received 12 courses of 80 mg/m² every four weeks.

At the end of the treatment, we found that there was a statistically significant increase in plasma creatinine values with a 10% decrease in creatinine clearance measurement. Urinary excretion of calcium fell in an early and progressive fashion. We have not found evidence of renal tubular acidosis.

Recibido: 12-VI-92.

En versión definitiva: 19-XII-92.

Aceptado: 22-XII-92.

Correspondencia: Dra. M. José Aladrén Regidor.
Servicio de Nefrología. Hospital Miguel Servet.
P. Isabel la Católica, 3.
Zaragoza.

We conclude that, in order to evaluate the cisplatin nephrotoxicity, it is useful to monitor the plasma creatinine values and creatinine clearance, and that hypocalciuria is the most constant and earliest sign of renal tubular dysfunction as an expression of cisplatin toxicity. This picture resembles that of adult Bartter's syndrome of Gitelman's syndrome.

Key words: **Cis-platinum. Nephrotoxicity. Hypocalciuria.**

Introducción

El cisplatino es un importante agente quimioterápico introducido en los últimos años en la práctica clínica por su especial efectividad como agente terapéutico en diversos tipos de tumores¹; pero ya en los primeros momentos de su utilización, en los años setenta², se dudó de su rendimiento clínico en relación con su alta nefrotoxicidad³.

La vía principal de eliminación es a través del riñón, en una primera fase por filtración glomerular y posteriormente por secreción tubular, posiblemente en el último segmento de túbulo distal y en relación con el transporte y secreción de bases orgánicas⁴.

Se han descrito múltiples alteraciones del funcionalismo renal, dependiendo de las diferentes pautas quimioterápicas administradas, pero la alteración principal parece producirse en el funcionalismo tubular, en diferentes grados y posiblemente distintos mecanismos enzimáticos, con variables alteraciones del filtrado glomerular.

El mecanismo exacto de producción de la nefrotoxicidad permanece sin aclarar, pero existen múltiples estudios que explican, al menos en parte, algunas de las disfunciones que provoca.

El objeto de nuestro estudio es valorar, en un grupo de pacientes tratadas con el citado fármaco, qué parámetros de función renal han presentado alteraciones más precoces y constantes, de modo que podamos intentar detectar de forma temprana alteraciones que puedan comprometer el funcionalismo renal a posteriori.

Material y métodos

Hemos estudiado 25 pacientes con carcinoma de ovario subsidiarias de recibir tratamiento quimioterápico por primera vez, habiendo excluido previamente aquellos casos que, por presentar recidivas o haber presentado previamente algún otro tumor, hubiesen recibido en alguna ocasión tratamiento con quimioterapia antineoplásica o radioterapia. También se descartó en ellas la existencia de patología renal previa conocida y/o afectación parenquimatosa renal por el tumor. Todas presentaban una función renal normal al inicio de la pauta de tratamiento.

Las pacientes, tras la realización de laparotomía y citoreducción, recibían tratamiento quimioterápico, consistente en la administración de adriamicina, 40 mg/m²; cisplatino, 80 mg/m², y en la mitad de los casos recibían además ciclofosfamida, 600 mg/m². La pauta de hidratación

constaba de 4.000 cc de suero glucosalino repartido entre las dos horas previas y posteriores a la administración de los quimioterápicos, además de 50 g de manitol perfundido junto con el cisplatino disuelto en 500 cc de suero glucosalino. Este esquema de tratamiento era aplicado durante 12 ciclos separados por 30 días.

Antes de iniciar las tandas de tratamiento se les realizó a todas las pacientes un estudio analítico «basal» de sangre, entre cuyas determinaciones nos interesan principalmente las de creatinina, urea, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato, estudio proteico, equilibrio ácido-base, osmolalidad y determinación de β_2 -microglobulina, junto con determinaciones analíticas de orina de 24 horas, valorando creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, calcio, fosfatos, pH, albúmina, osmolaridad y β_2 -microglobulina.

Posteriormente, y una vez transcurridos 28 días tras cada uno de los ciclos de tratamiento, se realizaron nuevas determinaciones analíticas, consideradas como determinaciones «prequimioterapia». Las mismas determinaciones analíticas se realizaban en las 24 horas posteriores a cada tratamiento (valores «postquimioterapia»).

Hemos comparado los valores basales con las determinaciones prequimioterapia, del mismo modo que hemos contrastado los datos obtenidos postquimioterapia con los del primer postciclo y con su correspondiente prequimioterapia.

Para el estudio estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS para VAX/VMS, analizando las varianzas mediante el test de ANOVA y el de Kruskal-Wallis en dependencia de la homogeneidad de las mismas. Se elaboraron diversos parámetros, que expresamos en la tabla I, por su media \pm 1 DE, analizándolos mediante el test de la t de Student para datos no paramétricos de forma bilateral, considerando significativos valores de $p < 0,05$. Se calculó su recta de regresión considerando que los datos eran evolutivos cuando $r^2 > 0,7$.

Resultados

Las pacientes presentaban una media de edad de $57,2 \pm 7,8$ años y cumplían las características indicadas en el apartado anterior.

En la tabla I se reflejan los principales datos analíticos en los doce ciclos de tratamiento.

El comportamiento de creatinina y aclaramiento de creatinina, aunque no llamativo, tiende a presentar un deterioro progresivo conforme más tratamientos van reci-

Tabla I. Parámetros analíticos. Medias en cada ciclo quimioterápico

	Cr. pl. mg/ml	Cl. Cr. ml/m	β-m. pl. mg/l	FE β-m. %	P. pl. g/dl	RTP %	Ca ⁺⁺ mg/dl	Ca. ur. mEq/24 h	FE Ca. %	K. pl. mEq/l	FEK %	pH pl.	CO ₂ H pl. mEq/l	pH ur.	FE Na	FE Cl
Basal	0,68±0,09	99,77±27	1,96±0,9	0,097±0,12	3,96±0,4	85,8±4,7	4,29±0,3	21,8±9,9	1,86±0,8	4,42±0,4	13,03±5,8	7,37±0,03	28,3±2,7	6,6±0,4	0,80±0,4	1,10±0,4
2 pre.	0,64±0,12	98,56±29	1,78±0,8	0,093±0,06	3,86±0,6	85,4±7,4	4,19±0,2	19,3±10,5	1,60±1,3	4,42±0,4	14,86±4,6	7,37±0,03	27,2±1,9	6,6±0,5	1,02±0,3	1,15±0,4
3 pre.	0,68±0,14	95,67±32	1,72±0,7	0,075±0,03	3,96±0,5	85,7±5,4	4,23±0,2	15,5±8,2	1,26±0,3	4,22±0,3	14,05±5,9	7,36±0,03	27,3±2,0	6,5±0,3	0,99±0,3	1,26±0,3
4 pre.	0,73±0,11	94,13±29	1,84±0,9	0,086±0,03	3,87±0,5	82,9±6,8	4,20±0,1	16,7±9,3	1,38±0,7	4,28±0,4	15,69±4,9	7,36±0,03	26,9±2,2	6,7±0,5	1,17±0,3	1,30±0,4
5 pre.	0,78±0,10	95,87±45	1,83±0,8	0,076±0,03	3,84±0,5	84,6±4,3	4,25±0,2	17,4±12,1	1,32±1,2	4,24±0,4	14,05±2,6	7,36±0,02	26,6±2,3	6,2±0,5	0,97±0,4	1,31±0,5
6 pre.	0,76±0,14	96,67±25	1,82±0,6	0,083±0,04	3,88±0,5	83,6±4,7	4,20±0,2	14,0±8,7	1,51±1,5	4,24±0,3	14,82±5,5	7,37±0,03	26,7±2,1	6,3±0,5	1,20±0,3	1,28±0,5
7 pre.	0,78±0,13	93,24±22	1,73±0,6	0,136±0,23	3,74±0,3	84,1±4,7	4,25±0,3	15,0±12,9	1,07±0,7	4,17±0,4	15,09±3,7	7,37±0,04	28,5±1,7	6,4±0,5	1,09±0,95	1,32±0,5
8 pre.	0,84±0,17	94,99±31	1,74±0,8	0,076±0,02	3,78±0,6	83,7±6,6	4,25±0,2	14,0±11,1	1,06±0,7	4,10±0,3	13,63±4,6	7,38±0,04	26,6±2,6	6,4±0,4	0,95±0,4	1,29±0,6
9 pre.	0,76±0,15	91,65±33	1,65±0,5	0,088±0,04	3,76±0,3	84,4±4,7	4,23±0,3	11,6±9,8	0,78±0,5	4,26±0,3	13,46±3,1	7,39±0,03	28,6±3,4	6,3±0,4	1,12±0,4	1,40±0,5
10 pre.	0,82±0,16	90,87±25	1,76±0,6	0,080±0,04	3,63±0,3	84,3±7,4	4,10±0,3	10,5±7,3	0,83±0,5	4,01±0,5	13,97±5,2	7,38±0,03	27,4±1,8	6,5±0,5	1,15±0,4	1,52±0,4
11 pre.	0,78±0,15	90,09±26	1,56±0,45	0,082±0,04	3,49±0,4	82,9±7,2	4,17±0,2	9,1±6,6	0,77±0,6	3,96±0,4	14,03±3,3	7,37±0,03	27,3±2,1	6,2±0,5	1,08±0,3	1,60±0,8
12 pre.	0,80±0,22	89,58±27	1,68±0,4	0,072±0,04	3,62±0,3	84,4±7,2	4,11±0,2	8,2±6,2	0,60±0,3	4,05±0,6	13,06±5,1	7,37±0,02	27,2±2,2	6,3±0,5	1,22±0,4	1,74±0,8
1 post.	0,66±0,16	94,37±47	1,95±1,1	0,470±1,21	3,88±0,6	77,1±12,1 ¹	4,24±0,2	7,7±6,1 ¹	0,82±0,6 ¹	3,84±0,3 ¹	18,27±6,8 ¹	7,38±0,04	28,0±3,3	6,1±0,4 ²	0,72±0,6	1,07±0,6
2 post.	0,69±0,13	83,32±31	1,97±0,9	0,368±0,71	3,93±0,5	76,0±10,1 ²	4,29±0,2	7,2±4,9 ¹	0,86±0,8 ²	3,82±0,4 ²	21,90±6,0 ²	7,38±0,02	26,4±1,6	6,1±0,3 ²	0,92±0,4	1,20±0,6
3 post.	0,74±0,15	75,78±26	2,10±1,0	0,229±0,45	4,16±0,6	74,6±15,5 ²	4,26±0,1	5,2±4,9 ¹	0,55±0,5 ²	3,81±0,5 ²	19,21±7,9 ²	7,38±0,01	26,5±1,7	5,9±0,3 ²	1,09±0,5	1,42±0,5
4 post.	0,84±0,12	67,13±22 ²	2,23±1,2	0,229±0,54	4,33±0,5 ^{1,2}	75,6±16,6	4,25±0,2	4,6±4,6 ²	0,59±0,6 ²	3,61±0,4 ²	23,67±11,2 ²	7,37±0,03	26,3±2,1	5,9±0,2 ²	1,21±0,4	1,70±0,6
5 post.	0,84±0,17	71,87±26 ²	2,25±1,1	0,326±0,73	4,09±0,6	79,8±11,3	4,22±0,3	5,7±5,0 ²	0,60±0,9	3,68±0,4 ²	16,04±4,8	7,37±0,04	26,9±1,9	5,7±0,2 ²	1,12±0,4	1,62±0,5
6 post.	0,80±0,16	73,44±24 ²	2,04±1,0	0,331±0,41	4,49±1,3	80,0±12,7	4,20±0,3	3,7±3,3 ³	0,56±0,5	3,67±0,3 ²	19,66±15,1	7,37±0,03	27,4±1,8	5,9±0,2	1,18±0,5	1,51±0,4
7 post.	0,84±0,13	72,33±23 ²	1,94±0,7	0,306±0,46	3,87±0,8	82,3±15,9	4,21±0,2	4,5±4,5 ²	0,58±0,5	3,54±0,5 ^{1,2}	19,31±7,4	7,39±0,03	27,5±1,3	5,9±0,2	1,20±0,4	1,52±0,5
8 post.	0,81±0,14	72,79±22 ²	1,65±0,9	0,341±0,36	3,68±0,4	79,9±11,0	4,11±0,3	5,9±5,3 ³	0,69±0,7	3,63±0,4 ²	18,33±5,1 ²	7,37±0,04	27,2±3,1	5,8±0,4 ²	1,16±0,5	1,77±0,7
9 post.	0,76±0,16	71,36±26 ²	1,85±0,8	0,456±1,00	3,58±0,6	85,2±7,9	4,00±0,2 ¹	5,4±3,5 ²	0,98±0,9	3,23±0,3 ^{1,2}	22,49±13,6	7,39±0,04	27,3±2,4	6,0±0,6	1,23±0,6	1,70±0,7
10 post.	0,86±0,18	68,35±29 ²	2,07±1,0	0,342±0,63	3,80±0,4	81,9±7,9	4,05±0,5	3,8±1,8 ^{1,2}	0,53±0,3	3,49±0,3 ^{1,2}	21,94±8,6 ^{1,2}	7,39±0,04	26,9±2,1	5,4±1,8	1,28±0,5	1,81±0,5
11 post.	0,84±0,25	67,70±26 ²	1,73±0,5	0,282±0,27	3,56±0,5	79,8±8,3	4,07±0,4	3,7±2,5 ^{1,2}	0,57±0,3	3,41±0,3 ^{1,2}	20,42±6,7 ^{1,2}	7,41±0,03 ²	27,9±2,1	5,7±0,4 ²	1,21±0,5	1,92±0,6
12 post.	0,84±0,16	62,47±28 ^{1,2}	1,70±0,5	0,280±0,87	3,43±0,4	78,7±12,4	3,94±0,4	3,3±3,0 ^{1,2}	0,52±0,5	3,45±0,3 ^{1,2}	20,56±9,9 ^{1,2}	7,40±0,02 ²	28,1±2,9	5,7±0,4 ²	1,31±0,6	2,11±0,9

¹: p < 0,05 al contrastar el valor señalado con el basal.
²: p < 0,05 al contrastar el valor señalado con el previo a ese ciclo de tratamiento.
³: p < 0,05 al contrastar tanto con el basal como al contrastar con el valor previo a ese mismo tratamiento.
 Cr. pl.: Creatinina plasmática. Cl. Cr.: Aclaramiento de creatinina. β-m. pl.: β-microglobulina plasmática. FE β-m.: fracción excretada de β-microglobulina. P. pl.: Fósforo plasmático. RTP: Reabsorción tubular de fosfatos.
 Ca⁺⁺: Calcio iónico plasmático. Ca. ur.: Calcio urinario. FE Ca.: Fracción excretada de calcio. K. pl.: Potasio plasmático. FEK: Fracción excretada de potasio. pH pl.: pH plasmático. CO₂H pl.: Bicarbonato plasmático. pH ur.: pH urinario.

biendo las pacientes. La creatinina plasmática manifiesta valores significativamente más altos ya a partir del cuarto tratamiento, con un aumento al terminar los ciclos de tratamiento de 0,15 mg/dl, pero presentando una progresión constante con valores en su regresión de $r^2 = 0,82$. El aclaramiento de creatinina en las 24 horas siguientes a cada tratamiento presenta en todos los casos un importante descenso con respecto a los valores previos al tratamiento, con significación estadística ya al recibir el cuarto ciclo. Pero una vez transcurrido aproximadamente un mes, estos valores retornan a cifras cercanas a las basales, de modo que cuando contrastamos los aclaramientos previos a cada quimioterapia con los basales, estadísticamente no hay significancia; pero de una forma progresiva y paulatina, al terminar todos los tratamientos el aclaramiento de creatinina ha descendido un 10 %, con una regresión significativa ($r^2 = 0,85$) que implica un descenso cercano a 1 ml/min en cada tratamiento (fig. 1).

El potasio plasmático en las determinaciones prequi-

mioterapia tiene una tendencia a disminuir ($r^2 = 0,77$), aunque las diferencias no son estadísticamente significativas hasta los cinco últimos ciclos. Cuando valoramos lo ocurrido tras recibir cada tratamiento vemos que en todos los casos hay un descenso importante y significativo, en relación con una insuficiente reposición en los sueros, junto con una ligera elevación de la fracción excretada de potasio, que, aunque no es progresiva ($r^2 = 0,10$), sí se mantiene tras cada tratamiento.

Los valores de β_2 -microglobulina en plasma apenas presentan diferencias en los contrastes realizados, no existiendo elevaciones estadísticamente significativas. Los valores de fracción excretada de β_2 -microglobulina indican un aumento importante en la excreción en las 24 horas siguientes a la perfusión del fármaco, con normalización de la excreción una vez transcurridas cuatro semanas, es decir, en el siguiente preciclo. A pesar de ello, estadísticamente no son diferencias significativas, debido a que los aumentos en la eliminación de β_2 -microglobulina se

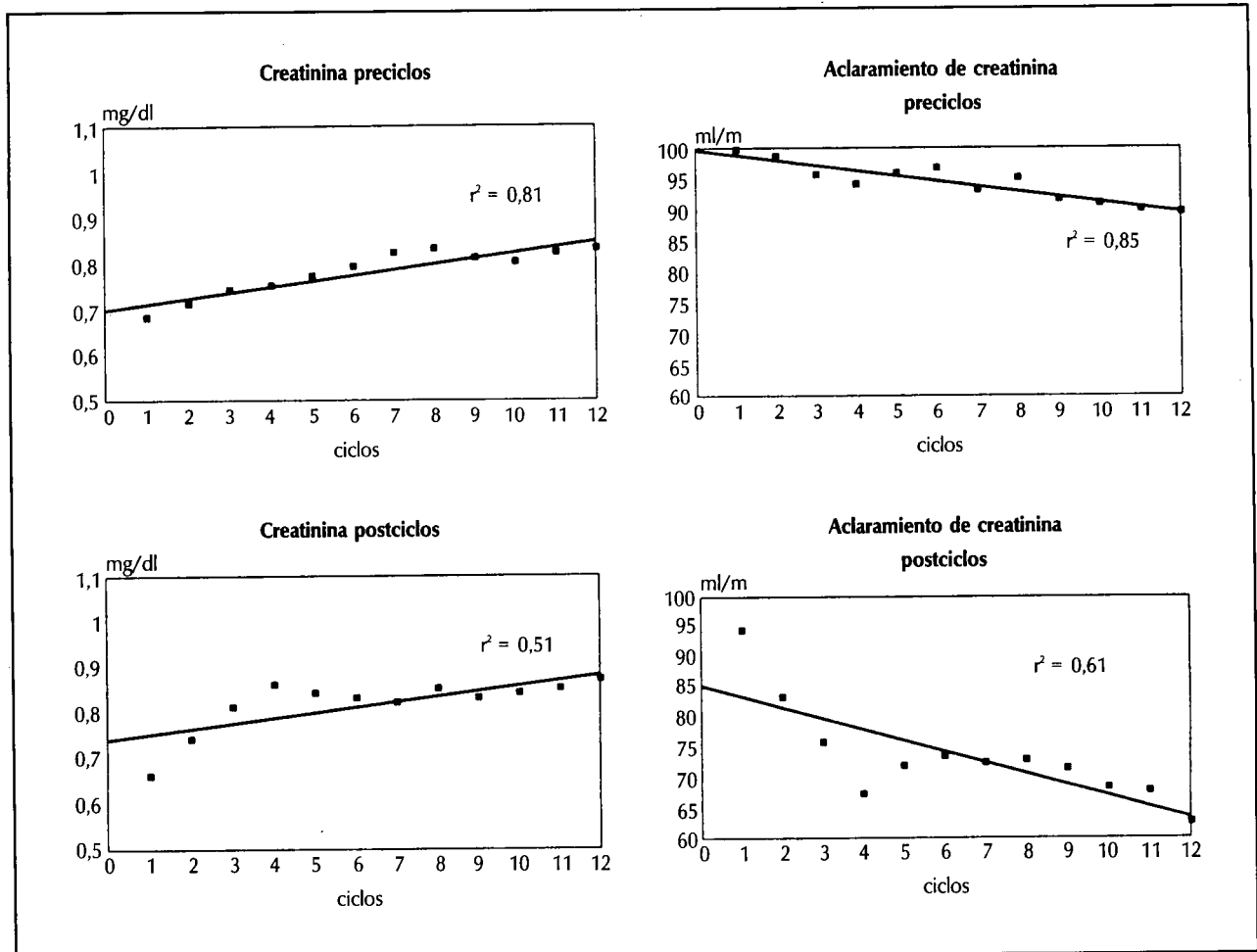


Fig. 1.—Evolución de las medias de creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina a lo largo de los 12 ciclos de tratamiento.

produjeron sólo en algunas pacientes, mientras que en la mayoría se mantenía una excreción normal, presentando, por lo tanto, una amplia varianza.

El fósforo sérico exhibe una tendencia a disminuir conforme las pacientes van recibiendo más tratamiento ($r^2 = 0,81$ en los valores prequimioterapia), con diferencias estadísticamente significativas al contrastar los valores previos a los tres últimos tratamientos. Pero este descenso es muy discreto, no sobrepasando los límites de normalidad de laboratorio. La reabsorción de fosfatos presenta un descenso en las 24 horas siguientes a la administración de los tres primeros ciclos, para después mantenerse en un porcentaje muy similar a lo largo de todo el tiempo de tratamiento.

Las fracciones excretadas de sodio y potasio, aunque sin diferencias estadísticamente, presentan un ligero aumento conforme van recibiendo más tratamientos.

Las determinaciones de calcio iónico en suero no manifiestan modificaciones importantes en las determinaciones realizadas. Por el contrario, la eliminación de calcio en orina nos muestra un importante descenso en las 24 horas posteriores a cada quimioterapia, con valores significativos tras todos los ciclos, y con una recuperación incompleta transcurridas cuatro semanas, que hace que, ya a partir del segundo ciclo, existan diferencias significativas en los valores prequimioterapia con respecto a los basales tanto en la eliminación de calcio urinario en 24 horas como en la fracción excretada de calcio, con valores en su recta de regresión significativos: determinaciones de calcio urinario prequimioterapia con $r^2 = 0,90$; contraste pre-postquimioterapia, $0,86$; fracción excretada de calcio prequimioterapia con $r^2 = 0,87$, y contraste pre-postquimioterapia, $0,81$ (fig. 2).

Las modificaciones existentes en el equilibrio ácido-base (fig. 3), aunque no importantes, hemos de considerarlas, pues apreciamos un descenso del pH urinario en los valores postquimioterapia, con un ligero descenso del bicarbonato plasmático, que consigue mantener un pH sérico normal e incluso ligeramente superior al existente prequimioterapia, más evidente en los dos últimos tratamientos.

No existió proteinuria en ningún caso a lo largo del estudio.

Discusión

La nefrotoxicidad representa un efecto secundario importante en la utilización del cisplatino, lo que ha conducido a la realización de múltiples ensayos que intentan evitar las alteraciones renales sin que se modifique la actividad antineoplásica del fármaco.

La hidratación y la inducción de diuresis osmótica con manitol durante la infusión de cisplatino previene el desarrollo de nefrotoxicidad aguda, permitiendo la administración de dosis altas del fármaco si fuese necesario⁵. El mecanismo por el cual será menos tóxico parece ser de-

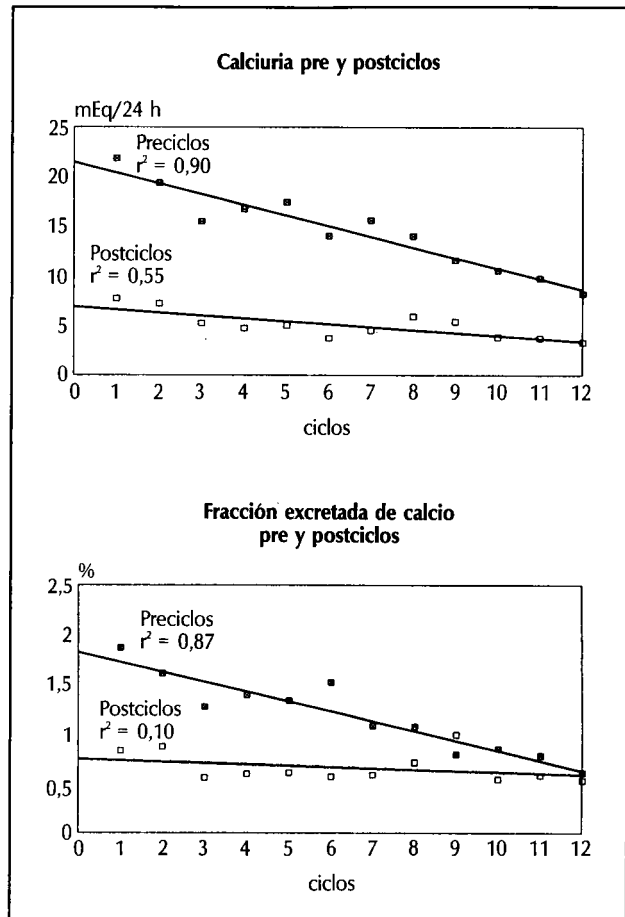


Fig. 2.—Calciuria y fracción excretada de calcio. Valores medios determinados pre-y postciclos.

bido a la dilución del cisplatino en su eliminación por riñón.

A pesar de que existen múltiples estudios sobre las variaciones que el cisplatino provoca en el filtrado glomerular, no hay acuerdo en cuanto a cuándo éstas se producen y el mecanismo de acción del quimioterápico sobre el mismo. El descenso del filtrado glomerular puede ser modificado por la hidratación y la diuresis forzada con manitol⁷. Diferentes estudios en grupos de pacientes han encontrado tanto aumento de la creatinina plasmática por encima de $1,4$ mg/dl en un 20-22 % de los casos^{9,10}, como sólo descensos del aclaramiento de creatinina de forma inmediata tras la quimioterapia⁸. Tanto Meijer^{15,16} como Fjeldborg¹⁷ encuentran descensos del filtrado glomerular de un 15-23 % usando técnicas isotópicas, a corto y largo plazo, con creatinina normal el primero y con aumento correlacionado de creatinina en el estudio de Fjeldborg. Aun con todo ello, algunos estudios demuestran anatomopatológicamente que el glomérulo es respetado aun con altas dosis en bolus^{11,12}, apreciándose sólo

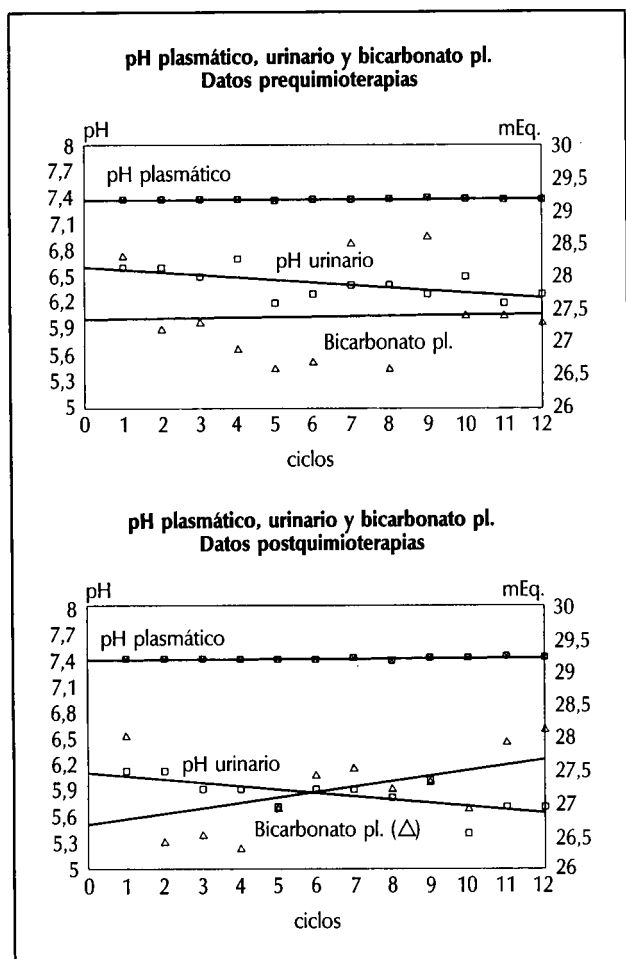


Fig. 3.—Evolución de pH plasmático, pH urinario y bicarbonato plasmático en los doce ciclos de tratamiento. Medias pre y postciclos.

cambios consistentes con una nefritis tubulointersticial¹³, incluso con disminución del aclaramiento de creatinina de un 40 % cuando no se utiliza prehidratación¹⁴, iniciándose el descenso tras el segundo ciclo de quimioterapia y permaneciendo transcurridos 24 meses del inicio.

La explicación de esta variedad de resultados podría deberse a varios factores.

Por un lado, las diferencias existentes en las pautas de administración, sueroterapias acompañantes y los diferentes quimioterápicos usados junto con el cisplatino. La adriamicina utilizada podría pensarse que ha actuado a nivel glomerular. Este fármaco actúa como tóxico para las células glomerulares en modelos experimentales con animales, produciendo proteinuria por esclerosis glomerular^{6, 18, 19}. En cambio, en humanos es rara la nefrotoxicidad por adriamicina²¹. En nuestro caso, las dosis administradas son muy inferiores a las usadas para experimentación, y en ningún momento ha aparecido proteinuria.

El cisplatino actúa produciendo alteración en el transporte de agua y electrolitos²¹ y activando el feed-back tu-

bulglomerular²², con la consecuente disminución del flujo sanguíneo y del filtrado glomerular. Este estímulo del aparato yuxtglomerular puede disminuirse mediante la hidratación, consiguiéndose una mayor dilución del cloruro sódico en el sistema tubular²³, además de una mayor dilución del cisplatino al incrementar el fluido tubular²⁴, y una disminución de la unión del cisplatino a proteínas plasmáticas mediante el manitol²⁵.

Por otro lado, en las primeras 48 horas parece que podría haber un deterioro en el filtrado glomerular con mayor afectación de las nefronas yuxtamedulares²⁶, debido a la acción de compuestos vasoactivos similares a la angiotensina o a las prostaglandinas¹⁵, con una fase de recuperación de 7 a 21 días hasta la vuelta a la normalidad del filtrado glomerular.

En cuanto a la acción a largo plazo, varios autores están de acuerdo en que el mayor descenso del filtrado glomerular se aprecia en las primeras semanas-meses, manteniéndose posteriormente y sin una recuperación total tras la supresión del cisplatino^{14, 16}, aunque esta disminución es moderada y asintomática¹⁷.

En nuestro estudio, la creatinina plasmática presenta un aumento muy discreto, pero progresivo y paulatino, transcurridas cuatro semanas tras las quimioterapias. El aclaramiento ha ido disminuyendo de forma progresiva conforme más quimioterapias recibían las pacientes, con un valor inicial de $99,77 \pm 27$ ml/m antes de recibir tratamiento quimioterápico y un aclaramiento de $89,58 \pm 27$ ml/m antes de recibir el duodécimo ciclo y $62,47 \pm 28$ ml/m después del mismo. Esto indica un descenso del aclaramiento de creatinina importante en las 24 horas posteriores y de un 10 % al finalizar el estudio con respecto a los valores basales. No parece haber una recuperación total tras las quimioterapias, de modo que nuestros resultados se acercan a los de otros autores que, aunque utilizando diferente pauta de tratamiento, encuentran una disminución del filtrado utilizando el aclaramiento de Cr^{51} -EDTA de un 12,5 %, con un aumento correlacionado de la creatinina plasmática¹⁷. Nosotros encontramos una disminución del filtrado algo menor, bien porque el modo de administración y las dosis totales son distintas o bien porque la determinación del filtrado glomerular mediante el aclaramiento de creatinina no es tan exacta como la técnica de Cr^{51} .

El aumento de la eliminación de β_2 -microglobulina en orina se ha documentado en varios grupos de pacientes tratados con cisplatino. El aumento de la eliminación de esta proteína parece producirse en un tiempo corto post-infusión del cisplatino, de modo que en las 12 primeras horas se encuentran diferencias significativas al contrastar con valores previos al tratamiento²⁸. Cuando se valora la eliminación de esta proteína de forma fraccionada, se evidencia un aumento en la eliminación de la misma de una a tres horas después de la administración de cisplatino, retornando a valores muy similares a los iniciales una vez transcurridas cuatro-cinco horas⁸, lo cual se corresponde con el pico de concentración urinaria del mismo²⁹.

Dado que las determinaciones las hemos realizado durante las 24 horas posteriores a la administración de cisplatino sin fraccionarlas horariamente, la disminución de la reabsorción de β_2 -microglobulina parece haberse producido, ya que en todo momento hay un aumento en su eliminación tras los ciclos. Pero en nuestro caso este aumento puede haber quedado parcialmente neutralizado y no han existido resultados significativos al valorar estas elevaciones. Además, la administración concomitante de sueroterapia y diuréticos osmóticos puede haber desempeñado un papel importante, atenuando la lesión tubular al conseguir mayor dilución del cisplatino en el túbulo durante las primeras horas.

Las modificaciones encontradas en los valores de calcio, fosfatos, potasio y equilibrio ácido-base merecen un comentario algo más detallado.

En 1979, R. L. Schilsky³¹ encuentra en pacientes tratados con cisplatino una hipocalcemia que sería debida bien a una disminución de la liberación de la hormona paratiroidea (PTH) o bien a una resistencia de los órganos a la acción de la PTH, principalmente por resistencia ósea a la acción calcémica de la PTH^{25,32}.

El cisplatino produce una inhibición en la actividad de la ATPasa encargada de la bomba de calcio³³, evidenciándose aumentos significativos de la calciuria en los días segundo y tercero tras la quimioterapia, sin encontrar descensos globales de la calcemia³⁴.

En nuestro caso, las pacientes presentaron una muy ligera tendencia a la disminución de la calcemia en las determinaciones antes de cada quimioterapia, pero sin presentar diferencias evidentes. En cambio, eran algo más llamativos los descensos tras 24 horas de haber recibido la quimioterapia, con una importante tendencia a descender más cuantas más quimioterapias iban recibiendo. A pesar de ello, el descenso en las 24 horas posteriores no fue significativo en ninguno de los tratamientos.

La eliminación de calcio en orina en las 24 horas siguientes a la quimioterapia arroja resultados muy llamativos. La eliminación de calcio en orina va disminuyendo progresiva y paulatinamente conforme más tratamientos reciben las pacientes. Es por lo que, en las determinaciones realizadas antes de cada uno de los tratamientos, se aprecian valores significativamente descendidos antes de los seis últimos tratamientos, tanto en la calciuria como en la fracción excretada de calcio, con una regresión claramente descendente. Del mismo modo, las determinaciones realizadas después de cada quimioterapia también presentan una importante tendencia al descenso.

El contraste entre los valores antes y después de cada ciclo evidencia una disminución muy importante tanto de la calciuria como de la fracción excretada de calcio en los primeros postratamientos, que es significativa en prácticamente todos los ciclos, pero con diferencias menores en los últimos. Esto es debido a que los valores de calciuria en los primeros pretratamientos eran todavía altos y a que la diferencia de antes a después es mayor que en los últimos tratamientos, cuando ya hay una eliminación de cal-

cio disminuida previa al tratamiento. Por ello, la regresión en estos contrastes es ascendente, indicando que las diferencias inmediatas tras la quimioterapia van siendo menores cuantos más tratamientos van recibiendo. También en este contraste encontramos un aumento del pH plasmático, junto con disminuciones significativas del pH urinario, en la práctica totalidad de los tratamientos, observándose unos valores de bicarbonato plasmático en ocasiones superiores a los previos al tratamiento y en ocasiones ligeramente disminuidos, pero sin que ninguna diferencia sea significativa en este parámetro.

En la valoración a más largo plazo encontramos una tendencia a aumentar el pH plasmático conforme más tratamientos han recibido, siendo más evidente en la evolución tras cada quimioterapia, manteniéndose más homogéneo en los pH previos a cada una de ellas. Los valores de bicarbonato plasmático presentan una evolución similar, con mayor tendencia al aumento en los valores postquimioterapia. El pH urinario presenta un descenso progresivo tanto en la valoración previa como en la posterior a la quimioterapia, indicando una mayor acidificación de la orina.

Recientemente se ha descrito en pacientes tratados con cisplatino un cuadro muy similar al que ocurre en los tratamientos crónicos con diuréticos tiazídicos^{35,36}. En el caso de estos diuréticos, la hipocalciuria puede deberse a una potenciación de la PTH en el túbulo renal, posible estímulo directo en la reabsorción de calcio en la nefrona distal³⁷, e inhibición del transporte de ClNa ³⁸, con descenso de los niveles plasmáticos de potasio sin pérdidas renales del mismo o cambios en el volumen sanguíneo³⁹.

Los autores antes referenciados^{35,36} encuentran, en los pacientes con nefropatía crónica por cisplatino, un cuadro de hipocalciuria, junto con hipomagnesemia, pérdidas renales de magnesio, hipopotasemia y moderada alcalosis metabólica. Algunos autores consideran que este cuadro recuerda al síndrome de Gitelman, tildado como variante de síndrome de Bartter del adulto^{36,41}, pero bien puede considerarse como un cuadro distinto, ya que alcalosis hipoclorémica e hipocaliemia están ausentes o son poco pronunciadas^{35,40}. En esta anomalía renal, los valores de PTH y AMP cíclico son normales⁴¹, y tampoco se ha encontrado alteración de los valores de la vitamina D o datos indicativos de alcalosis metabólica que explique el aumento de reabsorción de calcio⁴². En relación con esto, V. Mavichak³⁶ no encuentra diferencias en los valores de PTH y AMP cíclico entre el grupo control y los pacientes con nefropatía por cisplatino que presentan hipocalciuria. En los pacientes tratados con cisplatino podría pensarse inicialmente que la hipocalciuria puede ser secundaria a la hipomagnesemia. La consecución de niveles normales de magnesio mediante la infusión del mismo no soluciona esta cuestión, ya que persisten niveles bajos de eliminación renal de calcio. Por ello no parece factible atribuir el aumento de reabsorción de calcio a la hipomagnesemia.

Puesto que el cuadro presenta una disociación en la

reabsorción de calcio y magnesio, la zona de la nefrona donde únicamente puede ocurrir esto es en el túbulo contorneado distal, por lo que tanto V. Mavichak como M. Bianchetti proponen que la alteración podría ser un defecto intrínseco en el túbulo distal, apoyándose en las alteraciones encontradas tanto en el síndrome de Gitelman como en los hallazgos de lesiones morfológicas de J. C. González-Vitale¹¹.

Estudios más recientes de Bianchetti⁴³, en un plazo de 4 a 39 meses tras la administración de quimioterapia que incluye cisplatino, concluyen que hay una disfunción tubular crónica en dos tercios de sus pacientes, considerando la hipocalciuria como el marcador más exacto de la tubulopatía crónica por cisplatino, e indicando que las pérdidas renales de magnesio siempre van asociadas a hipocalciuria y aparecen en aproximadamente sólo la mitad de sus pacientes con hipocalciuria.

Por otro lado, la actuación del cisplatino en el manejo renal de calcio parece estar en relación, al menos en parte, con la acción de la PTH. En relación con esta hormona se ha visto que, en nefropatías experimentales, disminuye la nefrotoxicidad por gentamicina^{44,45} y por cisplatino⁵⁰ con la realización de paratiroidectomía.

La PTH aumenta el flujo de calcio al interior de las células tubulares renales, provocando un aumento del mismo en el interior celular⁴⁶, pudiendo activar el complejo calcio-calmodulina⁴⁷, lo cual podría tener un papel mediando en el control del transporte de electrolitos en respuesta a la PTH^{48,49}.

En nuestro caso hay una disminución constante y progresiva de la eliminación de calcio, tanto a corto como a largo plazo, que no se acompaña de elevaciones del calcio plasmático. Esto estaría de acuerdo con los estudios referenciados, implicando una alteración en el túbulo contorneado distal que podría conllevar un mecanismo mediado por la PTH, de modo que el calcio reabsorbido puede pasar al interior de las células tubulares como mecanismo tóxico para las mismas. Podemos considerar que la disminución de la calciuria es un indicador de la lesión tubular producida por el cisplatino que presenta alteraciones precozmente —ya en las primeras 24 horas—, y que se mantiene alterado una vez transcurridas cuatro semanas tras las quimioterapias.

En el metabolismo de fosfatos no influiría tan llamativamente, pero también produce una disminución ligera de la reabsorción de los mismos, consiguiendo disminuir la fosfatemia de forma progresiva a lo largo de los sucesivos tratamientos.

En cuanto al equilibrio ácido-base podríamos encontrar una alcalosis metabólica, bien por aumento del umbral tubular renal de bicarbonato³⁵ o bien por un incremento en la producción de prostaglandinas renales⁵¹. La aparición de pH urinario bajo puede favorecer una discreta «alcalosis» metabólica e intenta reducir la pérdida renal de potasio. El aumento de eliminación de prostaglandina E₂ en orina, junto con hipopotasemia y moderada alcalosis metabólica, son hallazgos frecuentes del síndrome

de Gitelman⁴⁰. Pero en el estudio de M. G. Bianchetti nos encontramos con datos de pacientes con síndrome de Gitelman y pacientes con nefropatía por cisplatino en donde las alteraciones son muy similares. Sin embargo, en ninguno de los dos grupos la hipopotasemia y la alcalosis metabólica son pronunciadas, existiendo únicamente unos valores de bicarbonato plasmático cercanos al límite superior. Por ello sugieren la posibilidad de que, ya que se trata de pacientes infantiles, los niños sean menos susceptibles a la nefrotoxicidad por cisplatino que los adultos. No obstante, en nuestras pacientes encontramos datos muy similares a los referidos, por lo que podría pensarse en una afección tubular muy similar, pero incompleta, dado que algunos estudios indican que algunos sistemas enzimáticos pueden ser menos afectados por el cisplatino³⁴, bien por la terapia concomitante o bien por mayor resistencia a la acción propia del fármaco.

En resumen, creemos que, en los pacientes que reciben tratamiento con cisplatino, deben valorarse las moderadas modificaciones de creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina junto con la hipocalciuria para poder prever mayores deterioros de la función renal tanto a corto como a largo plazo. Consideramos que la hipocalciuria es uno de los marcadores más precoces de tubulopatía por cisplatino y producción de un cuadro que recuerda al síndrome de Gitelman.

Bibliografía

1. Thigpen JT, Vance RB, Balducci L y Khansur T: New drugs and experimental approaches in ovarian cancer treatment. *Semin Oncol*, 11:314-326, 1984.
2. Hill JM, Loeb E, Speer RJ, MacLellan A y Hill NO: Cisplatinous diammine dichloride therapy of various malignant diseases. *Proc Ac Soc Cancer Res*, 13:20, 1972.
3. Loehrer PJ y Einhorn LH: Cisplatin. *Ann Intern Med*, 100:704-713, 1984.
4. Safirstein R, Miller P y Guttenplan JB: Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int*, 25:753, 1984.
5. 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*, 5:11-15, 1985.
6. Okuda S, Motomura K, Sanai T, Yukinori O, Onoyama K y Fujishima M: Beneficial effect of aluminum hydroxide on progress of Adriamycin-induced nephropathy in rats. *Nephron*, 50:345-350, 1988.
7. Ozols RF, Corden BJ, Wesley MN, Ostchega Y y Young RC: High-dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann Intern Med*, 100:19-24, 1984.
8. De Gislain D, Dumas M, D'Athis P, Lautissier J y Guerrin J: Urinary β_2 -microglobulin: early indicator of high dose cisdiamminedichloroplatinum nephrotoxicity? Influence of furosemide. *Cancer Chem Pharm*, 18:276-279, 1986.
9. Posner MR, Ferrari L, Belliveau JF, Cummings FJ, Wiemann MC, O'Rourke A, Weitberg AB y Calabresi P: A phase I trial of continuous infusion cisplatin. *Cancer*, 59:15-18, 1987.
10. Stoter G, Koopman A, Vendrik CPJ, Struyvenberg A, Sleyfer D, Willemse P, Van Oosterom AT, Bokkel Huinink W y Pinedo HM: Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *J Clin Oncol*, 7:1099-1104, 1989.
11. González Vitale JD, Hayes DM, Cvitkovic E y Sternberg SS: The re-

- nal pathology in clinical trials of cisplatin II diamminedichloride. *Cancer*, 39:1362-1371, 1977.
12. Rossof AH, Slayton RE y Perlia CP: Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer*, 30:1451-1456, 1972.
 13. Goldstein HH, Safirstein R y Chung J: Chronic tubulo-interstitial disease after repeated doses of cis-platinum. *Kidney Int*, 19:201 (abstract), 1981.
 14. Dentino M, Luft FC, Yum MD, Williams DS y Einhorn LH: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum on renal function and structure in man. *Cancer*, 41:1274-1281, 1978.
 15. Meijer S, Sleijfer DT, Mulder NH, Sluiter WJ, Marrink J, Brouwers TM, Oldhoff J, Van der Hem GK y Mandema E: Some effects of combination chemotherapy with cis-platinum on renal function in patients with nonseminomatous testicular carcinoma. *Cancer*, 51:2035-2040, 1983.
 16. Meijer NH, Mulder DT, Sleijfer AJ, Donker AJ, Sluiter WJ De Jon P y Van der Hem GK: Influence of combination chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum on renal function: long-term effects. *Oncology*, 40:170-173, 1983.
 17. Fjeldborg P, Sorensen J y Helkjaer PE: The long-term effect of Cisplatin on renal function. *Cancer*, 58:2214-2217, 1986.
 18. Kastner S, Wilks MF, Gwinner W, Soose M, Bach PH y Stolte H: Metabolic heterogeneity of isolated cortical and juxtamedullary glomeruli in adriamycin nephrotoxicity. *Renal Physiol Biochem*, 14:48-54, 1991.
 19. O'Donnell MP, Michels L, Kasiske B, Raij L y Keane WF: Adriamycin induced chronic proteinuria: a structural and functional study. *J Lab Clin Med*, 106:62-67, 1985.
 20. Weiss RB y Poster DS: The renal toxicity of cancer chemotherapeutic agents. *Cancer Treat Rev*, 9:37-56, 1982.
 21. Miura K, Goldstein RS, Pasino DA y Hook JB: Cisplatin nephrotoxicity: role of filtration and tubular transport of cisplatin in isolated perfused kidneys. *Toxicology*, 44:147-158, 1987.
 22. Thureau K y Boylan JW: Acute renal success: the unexpected logic of oliguria in acute renal failure. *Am J Med*, 61:308-315, 1976.
 23. Madias NE y Harrington JT: Platinum nephrotoxicity. *Am J Med*, 65:307-314, 1978.
 24. Nitschke R: Renal complications of cis-diamminedichloroplatinum. *Ann Clin Lab Sci*, 11/5:392-396, 1981.
 25. Blachley JD y Hill JB: Renal and electrolyte disturbances associated with Cisplatin. *Ann Intern Med*, 95:628-632, 1981.
 26. Safirstein R, Miller P, Dikman S y Shapiro C: Cisplatin nephrotoxicity in rats: defect in papillary hypertonicity. *Am J Physiol*, 241:175-185, 1981.
 27. Jones BR, Bhalla R, Mladek J, Kaley RN, Gralla RJ, Alcock NW, Schwartz MK, Young CW y Reidenberg MM: Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cisplatin. *Clin Pharmacol Ther*, 27:557-562, 1980.
 28. Cohen AI, Arberg J y Citrin DL: Measurement of urinary β_2 -microglobulin in the detection of Cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Treat Rev*, 65:1083-1085, 1981.
 29. Dumas M, D'Athis P, de Gislain C, Escousse A, Guerin J y Autissier N: Model independent pharmacokinetic study of cisdiamminedichloroplatinum (II). *J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 23:40, 1985.
 30. Sorensen PG, Nissen MH, Groth S y Roth M: β_2 -microglobulin excretion: an indicator of long term nephrotoxicity during treatment with CDDP? *Cancer Chem Pharmacol*, 14/3, 247-249, 1985.
 31. Schilsky RL y Anderson T: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Int Med*, 90:929-931, 1979.
 32. Bar RS, Wilson HE y Mazzaferri EL: Hypomagnesemic hypocalcemia secondary to renal magnesium wasting. A possible consequence of high-dose gentamicin therapy. *Ann Intern Med*, 82:646-649, 1975.
 33. Guarino AM, Miller DS, Arnold ST, Pritchard JB, Davis RD, Urbanek MA, Miller TJ y Litters CL: Platinite toxicity: past, present, and prospects. *Cancer Treat Rev*, 63:1475-1483, 1979.
 34. Bitran J, Desser RK, Billings AA, Kozlof MF y Shapiro CM: Acute nephrotoxicity following cisdichlorodiammine-platinum. *Cancer*, 49:1784-1788, 1982.
 35. Bianchetti MG, Kanaka C, Ridolfi-Lüthy A, Wagner HP, Hirt A, Pautner L, Peheim E y Oetliker OH: Chronic renal magnesium loss, hypocalcemia and mild hypokalaemic metabolic alkalosis after cisplatin. *Pediatr Nephrol*, 4:219-222, 1990.
 36. Mavichak V, Coppin CM, Wong NL, Dirks JH, Walker V y Sutton RA: Renal magnesium wasting and hypocalcemia in chronic cisplatin nephropathy in man. *Clin Sci*, 75:203-207, 1988.
 37. Massry SG: Metabolismo renal del calcio. *Nefrología*, 251-272. En Williams-Wilkins (eds.), Londres, 1985.
 38. Velázquez H: Thiazide diuretics. *Renal Physiol*, 10:184-197, 1987.
 39. Ezra D, Iaina A y Kapular S: Evidence for an extra-renal action of chlorothiazide on serum potassium. *Mineral Electr Metab*, 7:285, 1982.
 40. Rodriguez-Soriano J, Vallo A y García-Fuentes M: Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol*, 1:465-472, 1987.
 41. Gitelman HJ, Graham JB y Welt LG: A new familial disorder characterized by hypokalaemia and hypomagnesaemia. *Trans Assoc Am Physic*, 7:221-233, 1966.
 42. Rudin A, Aurell M y Wilske J: Low urinary calcium excretion in Bartter's syndrome. *Scand J Urol Nephrol*, 22:35-39, 1988.
 43. Kanaka C, Bianchetti A, Ridolfi A y Hirt HP: Late renal sequelae after treatment with cisplatin in children and adolescents: frequency and extent. *Kidney Int*, 38:365 (abstract), 1990.
 44. Bennet WM, Pulliam JP, Porter GA y Houghton DC: Modification of experimental gentamicin nephrotoxicity by selective parathyroidectomy. *Am J Physiol*, 249:f832-835, 1985.
 45. Elliot WC, Parchin DS y Jones DB: Parathyroidectomy slows renal cortical gentamicin accumulation and reduces nephrotoxicity in rats in spite of hypocalcemia. *Clin Res*, 32:771 (abstract), 1984.
 46. Bourdeau JE y Lau K: Effects of parathyroid hormone on cytosolic free calcium concentration in individual rabbit connecting tubules. *J Clin Invest*, 83:373-379, 1989.
 47. Jung KY, Uchida S y Endou H: Nephrotoxicity assessment by measuring cellular ATP content. Substrate specificities in the maintenance of ATP content in isolated rat nephron segments. *Toxicol and Appl Pharmacol*, 100:369-382, 1989.
 48. Weinman EJ, Shenolikar S y Kahn AM: c-AMP-associated inhibition of Na-H exchanger in rabbit kidney brush-border membranes. *Am J Physiol*, 252:F19-25, 1987.
 49. Hanley RM, Shenolikar S, Pollack J, Steplock D y Weinman EJ: Identification of calcium-calmodulin multifunctional protein kinase II in rabbit kidney. *Kidney Int*, 38:63-66, 1990.
 50. Capasso G, Giordano DR, DeTommaso G, De Santo NG y Massry SG: Parathyroidectomy has a beneficial effect on experimental cisplatin nephrotoxicity. *Clin Nephrol*, 33:184-191, 1990.
 51. Brouhard BH: Prostaglandins and Hypokalemia. *J Pediatr*, 107:738-740, 1985.