



ISSN: 1697-090X

Inicio Home

Indice del  
volumen Volume  
index

Comité Editorial  
Editorial Board

Comité Científico  
Scientific  
Committee

Normas para los  
autores  
Instruction to  
Authors

Derechos de autor  
Copyright

Contacto/Contact:



# FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POR CISPLATINO

Edmundo Leopoldo Rodriguez Macías

Centro Manadialisis.  
Ciudad de Chone. Provincia de Manabi. Ecuador

[carlosmusso @ gmail.com](mailto:carlosmusso@gmail.com)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2013;3:43-46.

---

[Comentario del revisor Dr Manuel Vilas.](#) Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Argentina

[Comentario del revisor Dr Carlos G. Musso.](#) Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Argentina

## RESUMEN:

El cisplatino es uno de los principales antineoplásicos usados para el tratamiento de tumores tales como testículo, ovario, cérvix, pulmón, cabeza y vejiga, entre otros. Se han descrito diverso tipo de toxicidades inducidas por el cisplatino, pero se destaca entre ellas la renal.

Dicha toxicidad consiste en una reducción aguda del flujo plasmático renal seguida de una disminución del filtrado glomerular y de una necrosis tubular, con afectación predominante de los túbulos distales y acumulación de detritus celulares que conducen a una obstrucción de la luz tubular, comprometiendo secundariamente la función glomerular. Otros mecanismos involucrados de injuria renal son la microangiopatía y la liberación de mediadores pro-inflamatorios.

Concluimos que la nefrotoxicidad provocada por el cisplatino puede inducir una insuficiencia renal en la que predomina el daño estructural tubular.

**PALABRAS CLAVES:** Cisplatino. Insuficiencia renal. Nefrotoxicidad

## SUMMARY:

Cisplatin is one of the major antineoplastic used for treatment of tumors such as testicular, ovarian, cervical, lung, bladder and head, among others. It has been described various types of toxicities induced by cisplatin, but the renal is the main one.

This toxicity consist sof an acute reduction in renal plasma flow and a decline in glomerular filtration and installation of a tubular necrosis, with predominant involvement of the distal tubules and accumulation of cellular debris (lumen obstruction). Other mechanisms involved in renal injury are microangiopathy and pro-inflammatory mediators.

We conclude that the nephrotoxicity caused by cisplatin can induce renal failure in which tubular structural damage predominates.

**KEYWORDS:** Cisplatin. Renal failure. Nephrotoxicity

## INTRODUCCIÓN

El cisplatino es uno de los principales antineoplásicos usados para el tratamiento de tumores tales como testículo, ovario, cérvix, pulmón, cabeza y vejiga, entre otros <sup>1</sup>. Se han descrito diverso tipo de toxicidades inducidas por el cisplatino (nerológica, ótica, etc.) pero se destaca entre ellas la renal, la cual llega a observarse en alrededor del 20% de los pacientes tratados, y que asimismo se toma como parámetro para la escalación de dosis<sup>2-3</sup>. En el presente artículo se analizarán los diversos mecanismos fisiopatológicos que participan en la instalación del daño renal secundario a este fármaco.

### El cisplatino y su toxicidad

Entre los efectos adversos del cisplatino se encuentra su toxicidad sobre diversos parénquimas tales como el tejido nervioso, el oído y sobre todo el riñón. Con respecto a su nefrotoxicidad, ésta fue reconocida desde el principio de su uso como la toxicidad limitante de su escalamiento de dosis, pues ya en dosis que en teoría debieran ser atóxicas se han observado muertes por nefropatía aguda<sup>1</sup>.

En reportes de pacientes tratados con dosis únicas de 50 mg/m<sup>2</sup>, se llegó a documentar que en aproximadamente un tercio de los enfermos surgía una insuficiencia renal aguda, y al alcanzar dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> casi la totalidad de los mismos sufrían un serio deterioro funcional renal. El segundo efecto adverso agudo en importancia relatado fue la hiperemesis, que en algunos estudios también fue considerado limitante de dosis<sup>2</sup>.

### Nefrotoxicidad por cisplatino: Aspectos histopatológicos

En las primeras experiencias clínicas con cisplatino se observó una toxicidad funcional consistente en una reducción aguda del filtrado glomerular, evidenciada por una disminución del aclaramiento de creatinina; en los casos más graves se añadieron signos de disfunción tubular. Si bien el perfil agudo del cuadro y la disminución de la filtración glomerular hacían sugestiva la existencia de lesiones vasculares y glomerulares, los estudios microscópicos mostraron la presencia de necrosis tubular focal, con afectación predominante de los túbulos distales. Según datos experimentales en animales las lesiones eran, en cambio, más prominentes en la corteza más externa, y más concretamente en los túbulos proximales. Para otros autores el máximo grado de necrosis se observa en la unión cortico/medular, afectando tanto a túbulos proximales como a segmentos distales de las nefronas con integridad morfológica de los glomerulos<sup>3</sup>.

La microscopía electrónica muestra severos cambios necróticos en todos los segmentos tubulares, fundamentalmente en los proximales en la rata, o bien más acusados en los túbulos distales y colectores en el humano. Son rasgos destacables el aumento en el número de los lisosomas, las anomalías estructurales de las mitocondrias y la pérdida del borde en cepillo, pero asimismo existen atipias nucleares, cambios del glucógeno, y depósitos densos en la cápsula de Bowman que deben corresponder a acúmulos de platino<sup>3-4</sup>.

Otro factor a considerar es la distinta susceptibilidad que cada animal de experimentación posee al fármaco. En el perro y ocasionalmente en el humano se ha descrito que la lesión tubular alcanza una gran severidad aún antes de que se altere la filtración glomerular. Ello sugeriría que el fracaso renal es secundado a una obstrucción de la luz tubular por restos necróticos, o a un mecanismo vasoconstrictor mediado por el aparato juxtaglomerular, vía eje renina/angiotensina, que sería desencadenado por un exceso de sodio no reabsorbido en el túbulo proximal. No obstante, en la rata y en la mayoría de las experiencias clínicas, parecen ocurrir alteraciones de la hemodinamia y de la filtración glomerular antes de que se produzca una necrosis tubular, surgiendo dudas sobre la contribución que el daño tubular juega en la patogénesis de este tipo de insuficiencia renal<sup>4</sup>.

Incluso podrían existir interpretaciones divergentes por simples razones de técnica experimental. Así, por ejemplo, se ha descrito que las ratas adultas son más susceptibles que las jóvenes a la nefropatía por cisplatino, pero en el hombre pudiera suceder incluso a la inversa.

Con respecto a los cambios histológicos renales agudos, en el período de 96 horas inmediatamente siguientes al primer ciclo de tratamiento, momento donde concurre una combinación de trastorno funcional glomerular y de cese de las funciones tubulares. La mayoría de los autores piensan que los ciclos repetidos de cisplatino se acompañan de una reducción paulatina de la filtración glomerular y se ha referido una disminución de la capacidad del riñón para excretar la fracción libre de este fármaco, lo cual podría explicarse por un menoscabo de la filtración glomerular, pero también por una lesión de los mecanismos enzimáticos encargados de la secreción tubular del fármaco<sup>5</sup>.

### Nefrotoxicidad por cisplatino: Efectos hemodinámicos

Muy precozmente se produce una disminución del flujo plasmático renal seguida de una disminución de la tasa de filtración glomerular; y este fallo glomerular es un fenómeno agudo con secuelas permanentes no evolutivas, pero su patogenia está sujeta

a discusión. Uno de los factores determinantes parece ser una vasoconstricción selectiva de la arteriola aferente al glomérulo.

Se ha sugerido que el mecanismo subyacente consiste en una estimulación del eje renina/angiotensina y posteriormente una elevación de la renina y subsecuentemente una hiperactividad de la angiotensina II, la cual actúa sobre las arteriolas glomerulares por mediación de un receptor acoplado a un canal de calcio. Ahora bien, no está dilucidado si la liberación de renina obedece a un efecto tóxico directo del cisplatino, o bien a una secuela de la tubulopatía. Dicho sea de paso que la lesión tubular asociada al uso de esta droga cursa con una poliuria aguda que sume al organismo en un estado de deshidratación e hipoperfusión renal, quizás a través de un mecanismo de retro-alimentación en el que podrían desempeñar un papel las prostaglandinas<sup>6-7</sup>.

La caída de la filtración glomerular también podría explicarse por mecanismos vasculopáticos, bien por una angiopatía espástica atribuible al cisplatino, o bien a través del estímulo local de reacciones implicadas en la coagulación sanguínea<sup>7</sup>.

#### Nefrotoxicidad por cisplatino: Efectos tubulares

Desde el punto de vista histopatológico, es llamativo en esta nefropatía tóxica la conservación morfológica de los glomérulos, al lado de floridas lesiones correspondientes a una clásica necrosis tubular aguda (NTA). La topografía varía de unas especies a otras y las consecuencias son también variables. Se ha señalado que las células sufren una "balonización" que, por un simple conflicto de espacio, puede generar isquemia y quizás una vasoconstricción glomerular reactiva. También sucede que el detritus celular induce una obstrucción de la luz tubular, comprometiendo secundariamente la función glomerular. Sin embargo, es comúnmente aceptado que la interrupción del filtrado glomerular es un fenómeno en buena parte independiente y que la severidad de la NTA no se correlaciona bien con el grado de uremia y sí con la aparición de diversos trastornos electrolíticos entre los que destaca la hipomagnesemia<sup>8</sup>.

El cisplatino accede al parénquima renal como fármaco libre; una fracción alcanza la célula tubular por su polo luminal, pues el cisplatino filtrado en el glomérulo y reabsorbido por un sistema de transporte para aniones orgánicos (OCT2); y otra porción se elimina por secreción tubular activa, empleando un sistema de transporte para cationes orgánicos (OCT). Una vez que este fármaco penetra en la célula tubular, o incluso en la luz tubular, sufre rápidas transformaciones moleculares, motivadas por reacciones de detoxificación y por procesos lesivos condicionados por el pH y por la concentración de cloro en el medio, que generan especies químicas hiperreactivas a las que se atribuye la citotoxicidad. Las moléculas con poder nefrotóxico interactúan con estructuras subcelulares repartidas por el núcleo, el citosol, las membranas de la propia célula y de varias organelas<sup>9</sup>.

Por otra parte, las mitocondrias han sido propuestas como dianas del cisplatino, en virtud de sus notables cambios a nivel ultraestructural en casos de nefropatía por este fármaco. Se ha dicho que este fármaco interrumpe reacciones de respiración celular e induce la liberación de calcio mitocondrial, razón por la cual podría afectar procesos vitales para la célula, como el funcionamiento de bombas iónicas ATP-dependientes, la estabilidad de los lisosomas, o la polimerización de los microtúbulos del citoplasma. Se ha reportado también que el cisplatino altera la función de bombas iónicas de membrana en células óticas y en el borde en cepillo de las células del túbulo renal. Por último, se sostiene que podría lesionar el túbulo proximal por mediación de una inestabilidad de las membranas lisosomales, liberando enzimas autolíticas<sup>10</sup>.

Sea cual fuere la acción íntima del cisplatino, es un hecho que se interrumpe la absorción de sodio en el túbulo proximal y de cloro en el asa de Henle.

Por una parte, se incrementa la osmolaridad urinaria, lo que conlleva una poliuria que no hará sino agravar el compromiso de la filtración glomerular; y por otro lado, se interrumpirá la absorción de calcio y magnesio que normalmente van acopladas a la del cloro en la rama ascendente del asa de Henle, sin descartar que se pierdan cationes por lesión de otros segmentos de la nefrona<sup>11</sup>.

#### CONCLUSIÓN:

La nefrotoxicidad provocada por el cisplatino induce una insuficiencia renal en la que predomina el daño estructural tubular.

#### REFERENCIAS

- 1.- Mistry P, Lee C, McBrien DC. Intracellular metabolites of cisplatin in the rat kidney. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;24(2):73-79
- 2.- Lippman AJ, Helson C, Helson L, Krakoff IH. Clinical trials of cis-diamminedichloroplatinum. *Cancer Chemother Rep.* 1973;57(2):191-200
- 3.- Gralla R. Adverse effects of treatment, section 2: nausea and vomiting. In DeVita V, Hellman S, Rosenberg S (Eds.). *Cancer: principles and practice of oncology.* Philadelphia. Lippincott. 1989: 2137-2144.
- 4.- Blachley JD, Hill JB. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann Intern Med.* 1981;95:628-632.
- 5.- Offerman JJ, Meijer S, Sleijfer DT, Mulder NH, Donker AJ, Koops HS, van der Hem GK. Acute effects of cis-diamminedichloroplatinum (CDDP) on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1984;12:36-38.

- 6.- Chiuten D, Vogl S, Kaplan B, Camacho F. Is there cumulative or delayed toxicity from cis-platinum? *Cancer*. 1983; 15;52:211-214.
- 7.- Safirstein R, Winston J, Goldstein M, Moel D, Dikman S, Guttenplan J. Cisplatin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 1986;8(5):356-367.
- 8.- dos Santos OF, Boim MA, Barros EJ, Pirotzky E, Braquet P, Schor N. Effect of platelet-activating factor antagonist BN 52063 on the nephrotoxicity of cisplatin. *Lipids*. 1991;26:1324-1328
- 9.- Martin M, Diaz-Rubio E, Casado A, López Vega JM, Sastre J, Almenarez J. *Am J Clin Oncol*. Intravenous and oral magnesium supplementations in the prophylaxis of cisplatin-induced hypomagnesemia. Results of a controlled trial. 1992;15(4):348-351
- 10.- Umeki S, Watanabe M, Yagi S, Soejima R. Supplemental fosfomycin and/or steroids that reduce cisplatin-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci*. 1988;295(1):6-10
- 11.- Wagner T, Kreft B, Bohlmann G, Schwieder G. Effects of fosfomycin, mesna, and sodium thiosulfate on the toxicity and antitumor activity of cisplatin. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1988;114(5):497-501.

**CORRESPONDENCIA:**

Dr. Edmundo Leopoldo Rodriguez Macías  
Centro Manadialisis  
Ciudad de Chone.  
Provincia de Manabi.  
Ecuador  
Mail: [carlosmusso @ gmail.com](mailto:carlosmusso@gmail.com)

---

Comentario del revisor Dr Manuel Vilas. Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

La insuficiencia renal aguda por cisplatino es dosis dependiente, puede ser de instalación progresiva, inicio brusco o aparecer meses luego de finalizado el tratamiento con dicho fármaco. Por otra parte, en caso de suscitarse una insuficiencia renal aguda progresiva secundaria a este fármaco, puede rotarse el esquema terapéutico a carboplatino, el cual es menos nefrotóxico. Son factores de riesgo reconocidos de nefrotoxicidad por cisplatino: la edad avanzada, el género femenino, el tabaquismo, y la hipoalbuminemia.

La poliuria que a veces se documenta asociada a esta toxicidad se interpreta como inducida por afección del mecanismo de contracorriente, y disminución de la síntesis de acuaporinas a nivel de los túbulos en colectores.

---

Comentario del revisor Dr Carlos G. Musso. Servicio de Nefrología y Medio Interno del Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Entre los efectos renales de la toxicidad por cisplatino se encuentran: la hipermagnesuria con hipomagnesemia, el síndrome de Fanconi, el derrame de sal y la anemia secundaria a toxicidad medular y a disminución de la síntesis de eritropoyetina.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos involucrados con su toxicidad se encuentran también la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF, IL6, caspasas) y la microangiopatía trombótica, por injuria vascular directa y activación plaquetaria, sobre todo si se asocia el cisplatino a bleomicina o gencitabine.

En cuanto a la prevención de su nefrotoxicidad, es de utilidad el uso de solución salina isotónica junto al aporte, si corresponde, de potasio y magnesio.

---