

## EDITORIALES

# Cisplatino: mecanismos de afectación renal

M. J. Aladrén

Servicio de Nefrología. H. Miguel Servet. Zaragoza

## Introducción

Las nefropatías medicamentosas representan en la actualidad el grupo más numeroso de nefropatías tóxicas. El mecanismo de afectación renal puede ser por reacción de hipersensibilidad medicamentosa, implicando sólo a un pequeño grupo, o por acción nefrotóxica directa, abarcando al grupo más numeroso y factible de ver en la práctica clínica<sup>1</sup>.

Los agentes nefrotóxicos pueden provocar alteraciones en los glomerulos, intersticio o túbulos renales, y el tipo de alteración funcional que pueden producir va desde un fracaso renal agudo (un 20 % del total son nefrotóxicos<sup>2</sup> hasta nefropatías tubulointersticiales agudas por hipersensibilidad, uropatías obstructivas tóxicas, nefropatías crónicas tubulointersticiales, glomerulonefritis crónicas y síndromes nefróticos.

El mecanismo de actuación de estos agentes puede ser bien por acción directa, alterando las organelas celulares: membrana citoplásmica, lisosomas, mitocondrias, retículo endoplásmico o núcleo; o bien por medio de los llamados «mediadores de la lesión», como acidosis, activación de fosfolipasas, peroxidación de lípidos, producción de radicales libres y alteración del calcio; los cuales, en definitiva, van a producir alteraciones a nivel subcelular<sup>3</sup>.

La lista de sustancias medicamentosas que pueden lesionar las estructuras renales es innumerable e incluye fármacos de reciente utilización clínica, como captopril, antiinflamatorios de reciente aparición, inmunosupresores, etcétera. Pero queremos dedicarle una atención especial a un quimioterápico de utilización cada vez más frecuente por los importantes resultados que aporta: el cisplatino.

El cisplatino (Cis-diaminodicloro-platino II, CDDP) es un compuesto inorgánico del platino descubierto por Rosenberg en 1965<sup>4,5</sup>, con acción biológicamente similar a la de los agentes alquilantes bifuncionales<sup>6,7</sup>. A partir de 1971, esta droga fue introducida en el tratamiento de varios tipos de neoplasias en el hombre<sup>8-10</sup>, añadiéndose al arsenal quimioterápico y consiguiéndose un importante incremento de respuestas terapéuticas en gran variedad de tumores sólidos, con especial efectividad en neo-

plasias genitourinarias y de ovario<sup>11</sup>, pero también importantes efectos tóxicos<sup>12</sup>, de modo que su aplicación en la clínica humana se vio retrasada debido a su elevada toxicidad, principalmente gastrointestinal y renal, siendo esta última la de mayor repercusión<sup>13</sup>.

## Metabolismo del cisplatino

El cisplatino es un complejo hidrosoluble, con un núcleo cuadrado que contiene dos átomos de cloro y dos grupos amonio en posición cis. Une en forma bifuncional los anillos de los átomos de nitrógeno de las purinas y primidinas, perdiendo sus iones cloro y siendo reemplazados por la base subligante; este tipo de unión y la formación de puentes reversibles en el DNA es similar a la acción de los agentes alquilantes bifuncionales. Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis de DNA y, en menor grado, la de RNA y proteínas<sup>14</sup>.

Se administra por vía intravenosa y su metabolismo se realiza de forma bifásica. Tras una inyección intravenosa única de cisplatino (CDDP), sus niveles plasmáticos decaen, con una vida media plasmática inicial de 30-55 minutos y una vida media secundaria de uno o varios días<sup>15</sup>. El 90 % del fármaco queda unido a las proteínas de forma parcialmente reversible<sup>16</sup> aproximadamente a las tres horas de la infusión, y con implicación de un ritmo circadiano, posiblemente en relación con un ritmo similar de concentración de proteínas, de modo que el pico de unión a la misma es máximo hacia las 4 p.m. y mínimo a las 4 a.m.<sup>17</sup>. La captación mayor tiene lugar en hígado y riñón preferentemente, seguido de bazo e intestino. Varios estudios han comprobado que el mayor acúmulo en el riñón se produce en la unión corticomedular, seguida del córtex<sup>18,19</sup>. El CDDP fijado a los tejidos se metaboliza y el resto se elimina en orina.

En las seis primeras horas se elimina aproximadamente un 20 % del fármaco, en su mayor parte sin modificar, y principalmente por ultrafiltración glomerular, ascendiendo hasta un 25 % durante las primeras 24 horas. La segunda fase de eliminación tiene su media a las 65-75 horas, y se elimina aproximadamente un 45 %, excretándose tanto el fármaco como sus metabolitos. Pero esta excreción se modifica ampliamente si se administra conjuntamente con otros fármacos o con diferentes soluciones. A modo de ejemplo, citaremos que si se administra con

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

500 ml de suero glucosalino, la eliminación a las cuatro horas es de cerca de un 50 % y a las 48 horas de un 75 %. Esta eliminación aumenta más si se administra con 2 ó 3 l de suero glucosalino y 12,5 g de manitol, de forma que a las 48 horas la recuperación urinaria es de aproximadamente un 95 %<sup>20</sup>.

La fracción ultrafiltrable del cisplatino probablemente representa la fracción biológicamente activa del cisplatino en plasma<sup>21</sup>.

### Mecanismos de eliminación renal

La vía principal de eliminación es el 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 orgánicas<sup>22</sup>.

La fracción ultrafiltrable del cisplatino es activamente secretada, y posiblemente reabsorbida de forma activa, en el riñón. Tanto el sistema de transporte de cationes como el de los aniones orgánicos pueden tener un papel en la secreción activa del cisplatino. El aclaramiento renal es considerablemente superior al filtrado glomerular inmediatamente después de la infusión, pero después desciende rápidamente, siendo probable que el proceso de secreción sea afectado directa o indirectamente por repetidos ciclos de cisplatino<sup>23</sup>.

Se ha descrito una reducción del flujo plasmático renal en los pacientes tratados con cisplatino<sup>24</sup>, que puede influir reduciendo la liberación del mismo en las zonas de secreción activa del riñón. La secreción de cisplatino podría implicar una ávida unión en zonas intracelulares por un proceso enzimático. La saturación de estas zonas por administraciones previas de dicho fármaco podría reducir la proporción en que la droga es transportada a la luz tubular, con lo que descendería el aclaramiento renal de la misma y se producirían niveles plasmáticos más altos. Cabría por ello esperar un aumento del efecto y la toxicidad con la repetición de sucesivos ciclos del fármaco, por lo que sería necesario ir reduciendo gradualmente la dosis en ellos<sup>23</sup>.

La duración de la infusión del fármaco puede ser un importante determinante de la disponibilidad del mismo, debido a esta capacidad de saturación en la reabsorción tubular<sup>25</sup>.

### Mecanismos y mediadores de lesión renal

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.

Cuando el cisplatino se disuelve en líquidos con bajas concentraciones de cloro, se produce una hidratación de la droga<sup>26</sup>, y esta reacción parece ser importante en la acción nefrotóxica<sup>27</sup> (fig. 1).

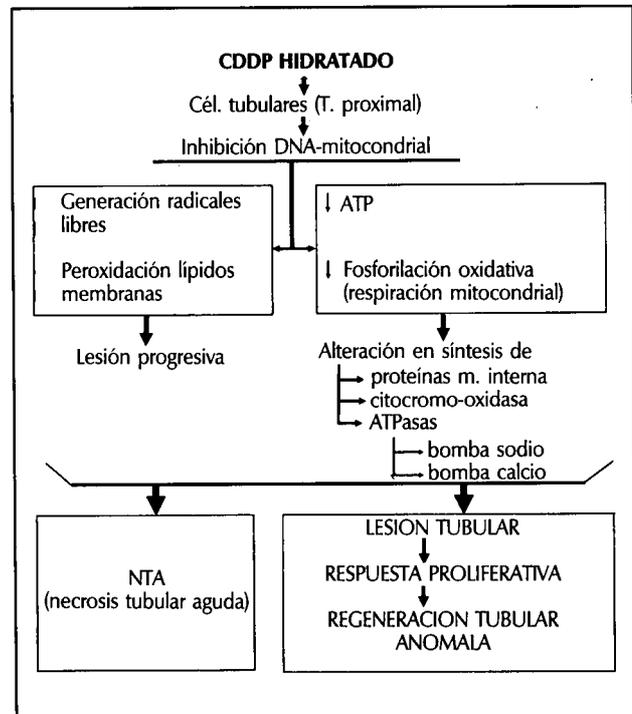


Fig. 1.—Mecanismos y mediadores de lesión renal.

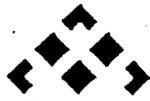
La localización principal es el núcleo y la matriz de las células del túbulo proximal, de una forma difusa, deduciendo que éstas tendrían un importante papel en la degradación de los complejos del platino<sup>28</sup>. La generación de radicales libres y la subsecuente peroxidación lipídica podría tener un papel, al menos en parte, en la inducción de nefrotoxicidad por cisplatino<sup>29</sup>.

El mecanismo celular de nefrotoxicidad del cisplatino está en relación con el daño mitocondrial, siendo en estas organelas el sitio primario de acción y donde se produce mayor acumulación del fármaco. El DNA mitocondrial dañado por dicho fármaco es la principal causa de la nefrotoxicidad, pudiendo ser letal para las mitocondrias, puesto que se interfiere la fosforilación oxidativa y la consecuente generación de ATP, afectando a la síntesis de las proteínas de la membrana interna, de subunidades de la citocromo-oxidasa y de las ATPasas, afectando, por lo tanto, las bombas de sodio y de calcio<sup>30</sup>. Puede apreciarse una caída importante del ATP intracelular tras seis horas, con un descenso, también importante, de K intracelular en el mismo tiempo, pero con valores que vuelven a la normalidad a las 18 horas<sup>31</sup>.

La acción principal del cisplatino es la inhibición de la síntesis de DNA (48-77 %), RNA (36-77 %) y menos actividad de proteínas (14-33 %), más que la acción inhibitoria de la actividad enzimática, de modo que la inhibición de la síntesis precedería a la letalidad celular<sup>32</sup>. Así, el mayor daño lo causaría el cisplatino en el DNA mitocondrial, afectando a la síntesis de proteínas<sup>30</sup> y, secundariamente,



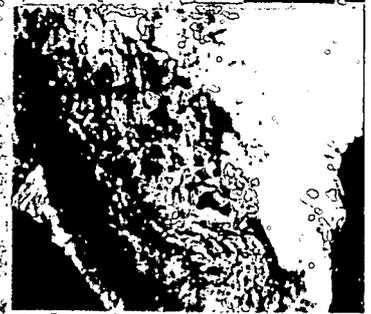
**"PROYECTO SIEMBRA"**



ont

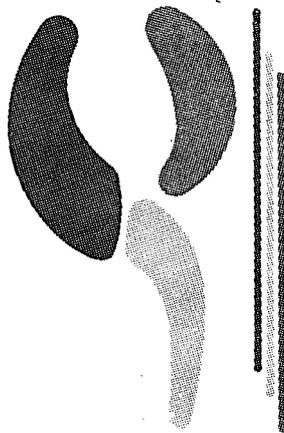
MINISTERIO DE SALUD Y CONSUMO

Organización Nacional de Trasplantes



# NEFROLOGIA

Publicación oficial  
de la Sociedad Española de Nefrología



## Boletín de suscripción

### EDICIONES CEA, S.A.

C.I. Venecia 2. Alfa III - Oficina 118. Isabel Colbrand, s/n. 28050 Madrid  
Teléfs.: (91) 358 86 57 / 85 92 - Fax: (91) 358 90 67 / 358 86 54

SUSCRIBANME a la revista **NEFROLOGIA**

por un importe anual de 6.500 ptas. Extranjero: 16.500 ptas. (165 \$)

Nombre \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Población \_\_\_\_\_

D.P. \_\_\_\_\_

Provincia \_\_\_\_\_

#### Forma de pago:



Cheque adjunto.

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 19 \_\_\_\_\_

Firma

#### Orden de pago por domiciliación bancaria (sólo para España)

BANCO

CAJA DE AHORROS

\_\_\_\_\_ n.º Sucursal \_\_\_\_\_

DOMICILIO

(de la Sucursal)

calle \_\_\_\_\_

población \_\_\_\_\_

provincia \_\_\_\_\_

n.º \_\_\_\_\_

D.P. \_\_\_\_\_

CUENTA CTE. o AHORRO N.º \_\_\_\_\_

NOMBRE TITULAR DE LA CUENTA \_\_\_\_\_

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que  
anualmente y a nombre de: \_\_\_\_\_

les sean presentados para su cobro

por EDICIONES CEA, S.A.

Atentamente

(firma del titular)

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ de 19 \_\_\_\_\_

alterando los sistemas de transporte de las células tubulares. La alteración en el DNA afecta principalmente a las células del segmento S3 del túbulo proximal de la médula externa<sup>33</sup> y del colector, con inhibición secundaria de las ATPasas y pérdida del gradiente catiónico celular. Las mitocondrias, por acción del cisplatino, generan radicales libres y peroxidan los lípidos de la membrana, siendo esta alteración importante en la progresión de la lesión en el túbulo proximal<sup>34</sup>.

La nefrotoxicidad aguda del cisplatino es dosis-dependiente y con efecto acumulativo, manifestándose en un 30-40 % de los pacientes<sup>15, 35</sup>. Provoca una insuficiencia renal por mecanismos similares a los de otras nefropatías tóxicas, lesionando las células tubulares, que se descaman a la luz, obstruyéndola y produciéndose retrodifusión del ultrafiltrado glomerular; tras esto se producirán alteraciones hemodinámicas intrarrenales, llevando, finalmente, a la instauración de un fracaso renal agudo.

El daño tubular producido por el cisplatino puede llevar a una necrosis tubular cuando se administran dosis altas —de 4 a 8 mg/kg—, como culminación de un plazo de tiempo de dilataciones tubulares quísticas en la médula externa renal. El daño tubular es seguido de una fuerte respuesta proliferativa, indicativa de regeneración tubular. Pero la actividad proliferativa se mantiene por encima de los niveles basales transcurridas tres semanas, indicando que el proceso de regeneración no se ha completado en este período y que, posiblemente, el proceso de reparación no acontece normalmente (fig. 1). Por ello, pueden persistir alteraciones morfológicas que den lugar a una disfunción renal crónica<sup>36</sup>.

### Alteraciones descritas

La afectación renal puede manifestarse como un fracaso renal agudo por necrosis tubular o como una insuficiencia renal, reversible en ocasiones y permanente en otras<sup>37</sup>. Además de este tipo de manifestaciones, puede haber alteraciones renales que clínicamente no sean tan llamativas y que suelen ser consecuencia de un sutil daño en el túbulo, habiéndose demostrado, en estudios con animales, que la tercera porción del túbulo proximal es altamente sensible a este agente<sup>38, 39</sup>, de modo que se evidencian cambios histológicos tanto en el epitelio tubular proximal como en el distal, que pueden llegar hasta una necrosis extensiva tubular sin daño glomerular extensivo<sup>40</sup>.

### Glomérulo

Múltiples estudios demuestran elevación de la creatinina plasmática y/o descenso del filtrado glomerular en diferentes fases y grados en pacientes tratados con CDDP<sup>41-45</sup>.

Uno de los mecanismos por los que el cisplatino afectaría al filtrado glomerular sería secundario al daño tubular. Algunos autores sugieren que el daño tubular es la ma-

yor causa de deterioro progresivo renal que alteraría secundariamente la función glomerular<sup>46</sup>. La disfunción tubular lleva a un descenso en la reabsorción del cloruro sódico por acción directa en el transporte de agua y electrolitos<sup>47</sup>, que conlleva un aumento del flujo de sales al túbulo distal, activando el feed-back tubuloglomerular<sup>48</sup> y estimulando en el aparato yuxttaglomerular la secreción de angiotensina y, por lo tanto, producción de vasoconstricción de las arteriolas glomerulares, con la consecuente disminución del flujo sanguíneo y del filtrado glomerular<sup>49</sup> (fig. 2). Este estímulo del aparato yuxttaglomerular puede disminuirse mediante la hidratación con o sin diuréticos, consiguiéndose una mayor dilución del cloruro sódico<sup>50</sup> y del cisplatino al incrementar el fluido tubular, además de disminución de la unión del cisplatino a proteínas plasmáticas mediante el manitol<sup>15</sup>.

Por otro lado, en las primeras 48 horas parece que podría haber un deterioro en el filtrado glomerular con mayor afectación de las nefronas yuxtamedulares<sup>51</sup>, lo que podría deberse a la acción de compuestos vasoactivos similares a la angiotensina o a las prostaglandinas<sup>52</sup>. Posteriormente, por alteración en el funcionamiento del túbulo proximal o del colector, se produciría un déficit en la capacidad de concentración que daría lugar a una poliuria relativa, que puede encubrir la disminución del filtrado glomerular<sup>51</sup>. Finalmente, para estos mismos autores hay una fase de recuperación que dura de una a tres semanas, volviendo a la normalidad el filtrado glomerular.

La lesión mitocondrial, evidenciable a las 24-48 horas, provoca una alteración en la síntesis de DNA, con lo cual se altera el turnover de las proteínas en ese tiempo, sin llegar a apreciarse modificaciones analíticas hasta el tercero o cuarto día<sup>30, 53</sup>. Se ha demostrado que la PTH disminuye el coeficiente de ultrafiltración por modificación de la permeabilidad de la membrana glomerular; y puesto que algunos estudios evidencian una disminución de la toxicidad del cisplatino en animales paratiroidectomi-

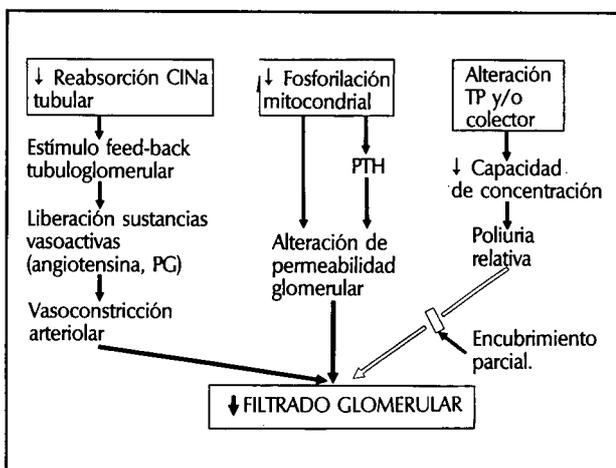


Fig. 2.—Modificaciones de filtrado glomerular producidas por cisplatino.

zados, valorando la creatinina plasmática, podría ser que el cisplatino actúe de forma directa en el glomérulo mediante la acción de la PTH, reduciendo respiración y fosforilación mitocondrial directamente o potenciando la acción de la PTH<sup>54</sup>.

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 de la quimioterapia con cisplatino<sup>44,55</sup>. Aunque la disminución que queda es moderada y asintomática<sup>56</sup>, ha de tenerse en cuenta por las implicaciones que podría tener a largo plazo ante otras causas concurrentes de deterioro renal.

### Túbulo

Las alteraciones descritas en el funcionamiento tubular son múltiples y variadas (tabla I).

En un 10 % de los pacientes tratados con cisplatino se han descrito cuadros correspondientes a una nefropatía pierde-sal tan sólo tras 2-4 tandas con 100-200 mg/m<sup>2</sup> cada 28 días. Se describe esta situación como una natriuresis obligada, que cursa con pérdidas renales de Na asociadas con un hipoaldosteronismo hiporreninémico, pero sin acompañarse de hiperpotasemia o acidosis. La ausencia de hiperpotasemia puede deberse a que el cisplatino puede producir pérdidas de K en el asa de Henle o bien a que el aumento de flujo de Na en el túbulo distal haga que aumente la excreción de K aun con bajos niveles de aldosterona<sup>57</sup>.

La diabetes insípida nefrótica no es frecuente como

**Tabla I.** Alteraciones tubulares descritas producidas por cisplatino

- Nefropatía pierde-sal.
- Diabetes insípida nefrótica: ↓ síntesis y liberación ADH.  
↓ capacidad de concentración tubular.
- Inhibición síntesis Na-K-ATPasa.
- Inhibición de la entrada pasiva de Na apical en TP.
- Alteración del cotransportador Na-P-ATPasa.
- Hipocalcemia: ↓ liberación PTH.  
resistencia orgánica a la PTH.
- Hipermagnesuria-hipomagnesemia.
- Inhibición de la actividad de Ca-ATPasa.
- Síndrome de Gitelman.
- Acidosis tubular distal.

### FICHA TÉCNICA

**COMPOSICION:** Cada comprimido de ACOVIL contiene 2,5 ó 5 mg de ramipril.

**PROPIEDADES:** ACOVIL (ramipril) es un inhibidor potente y de acción prolongada del enzima convertidor de la angiotensina (ECA). Tras la administración de ACOVIL, el efecto antihipertensor se inicia trascurridas 2-3 horas, alcanzándose el efecto máximo a las 3-6 horas, y se mantiene unas 24 horas cuando se administra a las dosis recomendadas.

**INDICACIONES:** Hipertensión arterial.

**POSOLOGIA:** La dosis inicial recomendada en pacientes sin tratamiento diurético y sin fallo cardíaco congestivo es de 2,5 mg, una vez al día. Dependiendo de la respuesta del paciente, la dosis se irá incrementando a intervalos de 2-3 semanas. La dosis generalmente eficaz oscila entre 2,5 y 5 mg de ramipril una vez al día. Si la respuesta del paciente no es todavía satisfactoria se podrá incrementar hasta una dosis única máxima de 10 mg o asociar un diurético a la dosis única diaria de 5 mg. En pacientes tratados con un diurético, puede ocasionalmente producirse una caída exagerada de la tensión arterial tras la administración inicial de ACOVIL; en consecuencia, si es posible, se interrumpirá el tratamiento diurético dos o tres días antes de iniciar la administración de ACOVIL. En caso de que no puedan suprimirse los diuréticos, la dosis inicial de ramipril deberá ser de 1,25 mg una vez al día, ajustando la dosis con posterioridad de forma individual.

**CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a ramipril. Antecedentes de edema angioneurótico. No se recomienda su uso en niños.

**PRECAUCIONES:** No administrar a pacientes con estenosis aórtica ni obstrucción del flujo de salida cardíaco. Administrar con precaución en los casos siguientes: Antecedentes de edema angioneurótico. Insuficiencia renal. Insuficiencia cardíaca congestiva. Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral en caso de riñón único. Hemodiálisis. Insuficiencia hepática. Hipotensión sintomática. Cirugía, anestesia. *Embarazo y lactancia:* Debe excluirse el embarazo al inicio del tratamiento con ACOVIL y evitarse durante el mismo; la administración de inhibidores del ECA a partir de la mitad del embarazo se ha asociado a oligohidramnios e hipotensión neonatal con anuria o fallo renal.

**INTERACCIONES:** Los diuréticos y otros agentes antihipertensores pueden potenciar la respuesta antihipertensora de ACOVIL. Pueden presentarse interacciones con: Diuréticos ahorradores de potasio. Suplementos de potasio. Antiinflamatorios no esteroideos. Inmunosupresores, citostáticos, corticoides sistémicos, alopurinol. Sales de litio.

**EFFECTOS SECUNDARIOS:** Los más frecuentes son: náuseas, vértigo y cefaleas. Los efectos secundarios relacionados con ACOVIL son escasos, generalmente leves y transitorios y no suelen requerir la interrupción del tratamiento. *Cardiovasculares:* Hipotensión (vértigo, debilidad, náuseas, cefaleas, palpitaciones, fatiga o zumbidos de oído). *Lipotimia. Renales:* En pacientes con insuficiencia renal o tratados previamente con diuréticos, puede empeorar la función renal. Aumento de niveles plasmáticos de urea y creatinina. *Gastrointestinales:* Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. *Alérgicos:* Prurito, erupciones, disnea, fiebre. Edema angioneurótico. *Otros:* Tos seca, calambres musculares, dolor torácico, parestesias. *Hallazgos de laboratorio:* Descenso de los niveles plasmáticos de sodio, aumento de los niveles de potasio (no administrar diuréticos ahorradores de potasio ni suplementos de potasio). Aumento de bilirrubina y/o enzimas hepáticas, leucopenia, descenso de la hemoglobina y del número de plaquetas.

**SOBREDOSIFICACION:** En caso de sobredosificación cabe esperar una caída tensional excesiva. Puede ser necesario el tratamiento con una infusión intravenosa de suero fisiológico y/o angiotensina II.

### PRESENTACIONES Y P.V.P. IVA:

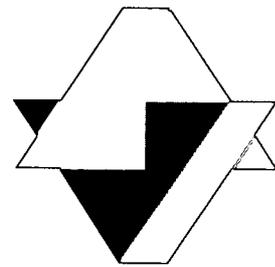
Envase de 28 comprimidos de 2,5 mg - 2.550 ptas.  
Presentados en blister con envase calendario.

Envase de 28 comprimidos de 5 mg - 3.211 ptas.  
Presentados en blister con envase calendario.

Existe información detallada disponible a petición.

**ACOVIL<sup>®</sup> 2,5mg**

Principio activo: Ramipril

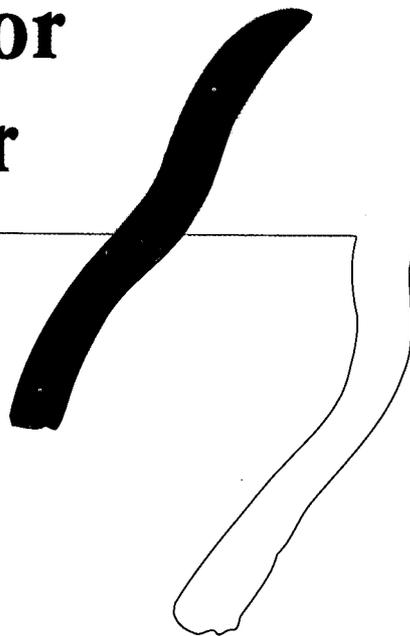


**Inhibidor de la Enzima Conversora:**

**Cardioprotector**

**Nefroprotector**

**Vasoprotector**



**Algo más que el control  
de la tensión arterial.**

Inhibidor de la ECA

Investigación

**Hoechst**



consecuencia del tratamiento con cisplatino. La causa sería un descenso del tono intersticial medular secundario a la función anormal del túbulo proximal en su tercera porción o bien a alteración en el tubo colector, que contribuiría a un déficit en la capacidad de concentración, pero sin cursar con cambios en los niveles plasmáticos de sodio o aumento en la excreción urinaria de sodio. Además, estas alteraciones no son evidentes hasta pasadas 72 horas, habiendo una recuperación en las semanas primera a tercera<sup>51</sup>. Puesto que parece factible la existencia, en mayor o menor grado, de este cuadro, algunos autores han valorado la posibilidad de que sea secundario a una disminución del tono en la médula interna<sup>51</sup>. La causa del déficit de concentración renal en el primer día postcisplatino puede ser un daño tanto en la síntesis como en la liberación de la hormona antidiurética (ADH)<sup>58</sup>, ya que puede encontrarse un descenso en sus niveles plasmáticos y corrección del defecto de concentración urinaria con la administración exógena<sup>59</sup>. Hasta el octavo día puede haber poliuria, pero en ese momento ya no es debido a una alteración de la ADH, sino a factores nefróticos, de modo que el funcionamiento anormal del túbulo proximal y/o del colector haría que disminuyese el contenido de solutos en la papila, con lo que disminuye la capacidad de concentración<sup>51,59</sup>. La reabsorción de agua en el tubo colector puede estar disminuida, pero no por anomalías del mismo, sino por el descenso de la hipertonicidad papilar resultante del daño funcional en segmentos proximales de la nefrona, principalmente la parte recta del túbulo proximal<sup>60</sup>. También se ha apreciado un descenso en la eliminación de prostaglandina E<sub>2</sub> tras la administración del cisplatino, por lo que piensan que podría desempeñar un papel en estas alteraciones, ya que pueden antagonizar la acción hidroosmótica de la ADH<sup>61</sup>.

En estudios recientes se valoran las modificaciones de los electrolitos en una fase precoz, abarcando las dos primeras horas postcisplatino, encontrando un aumento inmediato y significativo del sodio urinario<sup>62,63</sup>. La afectación inicial sería mediante una inhibición de la entrada pasiva de Na a través de la membrana apical del túbulo proximal, de modo que en el interior de estas células habría una menor concentración de Na. El bajo contenido de K intracelular sería una consecuencia secundaria a la reducida disponibilidad de Na celular en la Na-K-ATPasa basal<sup>62</sup>. Esta alteración podría ser específica, ya que otros estudios sobre isquemia<sup>49</sup> o acción de la gentamicina<sup>64</sup> no se asocian con un descenso del sodio intracelular, sino que en ellos se evidencia una interferencia inespecífica con la bomba de sodio basolateral como base para una disminución de la función reabsortiva. Con estos datos, Field y Bostrom especulan con la posibilidad de que el blanco del cisplatino sea la proteína transportadora de Na-H de la membrana celular apical, ya que no encuentran una disminución intracelular de Cl que sea simultánea con la disminución de Na. En otros estudios parece que se aprecia una mejoría con aumento del transporte de sodio en los últimos segmentos distales de la nefro-

na<sup>65</sup>, por lo que el comportamiento de la misma tras la administración de cisplatino puede ser heterogéneo.

Existen estudios que demuestran la relación existente entre la reabsorción de sodio y de fosfatos en el borde en cepillo de las células tubulares<sup>66,67</sup>. El cisplatino actúa a nivel del borde en cepillo de las células de túbulo proximal, y podría actuar en el cotransportador Na-P-ATPasa, puesto que el cisplatino estimula el transporte tubular del fósforo, de modo que en las primeras 16 horas, tras la infusión, aumenta el *uptake* de fósforo en las nefronas yuxtamedulares, pero desciende a las 24 horas<sup>68</sup>.

Mientras que algunos autores opinan que la hipopotasemia que puede aparecer es consecuencia del déficit de magnesio que se produce en estos pacientes<sup>15,69</sup>, por pérdidas de magnesio en orina que conllevan tendencia a pérdidas urinarias de potasio, otros piensan que las pérdidas de potasio son debidas, al menos en parte, a la diferencia de potencial negativa producida por el cisplatino en los últimos segmentos distales<sup>65</sup>.

En 1979, R. L. Schilky encuentra en pacientes tratados con cisplatino una hipocalcemia aparentemente secundaria a la hipomagnesemia que se produce en estos pacientes, y 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. Puesto que la hipomagnesemia es una alteración frecuente en los pacientes con cisplatino, se ha sugerido que la hipocalcemia consecuente será el resultado de una resistencia ósea a la acción calcémica de la PTH<sup>15,70</sup>.

Pero el cisplatino, además de inhibir la síntesis de la Na-K-ATPasa, también produce una inhibición en la actividad de la ATPasa encargada de la bomba de calcio<sup>71</sup>. Así, en evaluaciones de pacientes neoplásicos tratados con cisplatino, se evidencia un aumento significativo de la calciuria en los días segundo y tercero tras la quimioterapia, sin encontrar descensos globales de la calcemia<sup>72</sup>.

Recientemente se ha descrito en pacientes tratados con cisplatino una nefropatía crónica que cursa con hipocalciuria, hipomagnesemia, pérdidas renales de magnesio, hipopotasemia y alcalosis metabólica, siendo un síndrome parecido al que ocurre en los tratamientos con diuréticos tiazídicos<sup>73,74</sup>. En el caso de estos diuréticos, la hipocalciuria puede deberse a una potenciación de la PTH por las tiazidas a nivel del túbulo renal, provocando un mayor aumento de la reabsorción tubular de calcio, además de un estímulo directo de las tiazidas en la reabsorción de calcio en la nefrona distal<sup>75</sup>, junto con inhibición del transporte de ClNa<sup>76</sup>.

Este cuadro es muy similar al síndrome de Gitelman y a la variante de síndrome de Bartter del adulto<sup>77,78</sup>. En esta anomalía renal, los valores de PTH y AMP cíclico son normales<sup>77</sup>, 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 calcio<sup>79</sup>.

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<sup>74</sup>. Tampoco se encuentran, en este caso, diferencias en los valores de PTH y AMP-c.

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 consistir en 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-Vitale<sup>40</sup>. Estudios posteriores<sup>80</sup> analizan un plazo de 4 a 39 meses tras la administración de cisplatino, concluyendo que hay una disfunción tubular crónica en dos tercios de los pacientes, considerando la hipocalciuria como el marcador más exacto de la tubulopatía crónica por cisplatino e indicando que no todos los pacientes con hipocalciuria presentan pérdidas renales de magnesio, pero cuando éstas ocurren, siempre van asociadas a hipocalciuria.

Otro efecto del tratamiento con CDDP es una acidosis tubular renal. Con esta hipótesis especula M. J. Field<sup>62</sup>, ya que una de las formas de actuación del cisplatino es alterando la proteína de transporte encargada del intercambio Na-H en la membrana apical, de modo que el pH en los túbulos es alto, limitando la capacidad de las células de mantener un medio alcalino e inhibiendo así la proliferación celular como parte del mecanismo antitumoral. Esta manifestación de alteración renal parece más probable que ocurra con altas dosis del fármaco, pues en estudios con dosis habituales no se han encontrado datos sugestivos de una acidosis tubular<sup>44,72</sup>, aunque en otros estudios aparecen datos indirectos sugestivos de acidosis tubular distal<sup>14</sup>.

Por otro lado, ante la posibilidad de una lesión tubular distal similar a la encontrada en el síndrome de Gitelman, podríamos encontrar una alcalosis metabólica, bien por aumento del umbral tubular renal de bicarbonato<sup>73</sup> o bien por un incremento en la producción de prostaglandinas renales<sup>81</sup>. El aumento de eliminación de prostaglandina E<sub>2</sub> en orina, junto con hipopotasemia y moderada alcalosis metabólica, son hallazgos frecuentes del síndrome de Gitelman<sup>77</sup>. 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 encontradas son muy similares, pero 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. En este último estudio se sugiere la posibilidad de que, ya que se trata de pacientes infantiles, los niños sean menos susceptibles a la nefrotoxicidad por cisplatino que los adultos.

### Terapias encaminadas a la disminución de su toxicidad

En varios estudios experimentales se ha comprobado una relación directa entre la dosis de cisplatino y la aparición de nefrotoxicidad<sup>82</sup>. Con objeto de evitar o disminuir los efectos tóxicos renales del mismo, se han realizado múltiples ensayos, variando la dosis de la droga<sup>83</sup>, dividiendo la dosis total en cinco días o asociándolo a otros fármacos, pero demostrándose que sólo se conseguía retardar la aparición de afectación renal<sup>84</sup>.

La aparición de un fracaso renal agudo se ve actualmente con menor frecuencia, ya que el cisplatino se administra a dosis adecuadas y con una correcta hidratación, y en ocasiones conjuntamente con otros fármacos que producen vasodilatación renal o aumentan la diuresis, con lo cual no es difícil evitar el deterioro agudo renal<sup>85</sup>. El sistema más efectivo, por el momento, consiste en la hidratación antes, durante y después de la infusión, que parece prevenir el deterioro grave de la función renal<sup>20</sup>.

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, W. M. Bennet y J. P. Pulliam<sup>86</sup> y W. C. Elliot<sup>87</sup> vieron que en nefropatías experimentales se modificaba la nefrotoxicidad por gentamicina 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 celular<sup>88</sup>. Del mismo modo, la inhibición de la síntesis de ATP producida por otros tóxicos produce un aumento del calcio citosólico y se provoca una activación del complejo calcio-calmodulina<sup>89</sup>. Este complejo podría tener un papel en el control del transporte de electrolitos, con disminución del intercambio Na-H por un proceso que afectaría al de fosforilación proteica. En el riñón, esta inhibición es similar a la observada por el AMP-cíclico, lo cual sugiere que el complejo calcio-calmodulina mediaría en el control del transporte de electrolitos en respuesta a la PTH<sup>90</sup>.

Con el propósito de evitar estas alteraciones, existen algunos estudios que han utilizado bloqueantes de los canales de calcio con la finalidad de disminuir la toxicidad del cisplatino, obteniéndose una disminución de los cambios en la función renal en los primeros tratamientos al administrar verapamil o nifedipina a bajas dosis<sup>54,91</sup>, pero no obteniendo resultados positivos a largo plazo.

En un reciente estudio con animales<sup>54</sup> se ha evidenciado que la toxicidad del cisplatino aumentaba con la administración de PTH y disminuía en ratas paratiroidectomizadas con respecto a las no intervenidas. En este estudio no encontraban mejoría en los animales a los que se les administraba verapamil, por lo que consideran que la PTH agrava la nefrotoxicidad por cisplatino a través de un mecanismo no mediado por los canales de calcio. Por ello consideran factible un mecanismo que implica la permeabilidad de la membrana por acción de la PTH a dos niveles: alteración del turnover de fosfolípidos de mem-

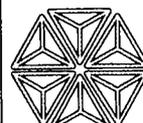
brana en las células tubulares e inhibición de la fosforilación y respiración mitocondrial en las mismas.

Así pues, dada la importante incidencia de los problemas neoplásicos en la medicina actual, sigue siendo necesario estudiar los mecanismos necesarios que consigan evitar que este fármaco, fundamental en muchos de los esquemas terapéuticos, pueda originar efectos secundarios que condicionen el funcionalismo renal en pacientes con una esperanza de vida cada vez mayor en la sociedad actual.

### Bibliografía

1. Michielsen P y Schepper PJ: Renal diseases due to drugs. En Meyler L y Peck HM. *Drugs induced diseases*. Excerpta Med., Amsterdam, 261, 1972.
2. Rasmussen HH e Ibels LS: Acute renal failure. Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med*, 73:211-218, 1982.
3. Humes HD y Weinberg JM: Toxic nephropaties. En Brenner BM y Rector FC (eds.). *The Kidney*. WB Saunders Com., 34:1494, 1986.
4. Rosenberg B, Van Camp L y Krigas T: Platinum. *Nature*, 205:698-699, 1965.
5. Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE y Manscurv H: Platinum compounds. A new class of potent antitumor agent. *Nature*, 222:385-386, 1969.
6. Horacek P y Drobnick J: Interaction of Cis-dichlorodiammineplatinum II with DNA. *Biochem Biophys Acta*, 254:341-347, 1971.
7. Mansy S, Rosenberg B y Thomson AJ: Binding of cis and trans-dichlorodiammineplatinum (II) to nucleosides. Location of binding sites. *J Am Chem Soc*, 95:1633-1640, 1973.
8. Hill JM, Loeb E, Speer RJ, MacLellan A y Hill NO: Cisplatinous diammino dichloride therapy of various malignant diseases. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 13:20, 1972.
9. Hill JM, Speer RJ y Loeb E: Clinical experience with cis platinous diammine dichloride. Proceedings of the 7th International Congress of Chemotherapy. Prague, vol. II, 255-257, 1971.
10. Higby DJ, Wallace HJ y Albert D: Diamminodichloroplatinum. A phase I study showing responses in testicular and other tumours. *Cancer*, 33:1219-1225, 1974.
11. Thigpen JT, Vance RB, Balducci L y Khansur T: New drugs and experimental approaches in ovarian cancer treatment. *Semin Oncol*, 11, 3:314-326, 1984.
12. Von Hoff D, Schilsky R y Reichert CH: Toxic effect of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in man. *Cancer Treat Rep*, 63:9-10, 1979.
13. Laeherer PJ y Einhorn LH: Cisplatin. *Annals of Int Med*, 100:704-713, 1984.
14. Fernández F y Peces Serrano R: Nefrotoxicidad del cisplatino. *Nefrología*, 5, 1:6-9, 1985.
15. Blachley JD y Hill JB: Renal and electrolyte disturbances associated with Cisplatin. *Annals of Int Med*, 95:628-632, 1981.
16. Manka RC y Wolf W: Distribution of cisplatin in blood. *Chem Biol Interact*, 22:353-358, 1978.
17. Hecquet B, Meynadler J, Bonnetere J, Adenis L y Demaille A: Time dependency in plasmatic protein binding of cisplatin. *Cancer Treat Rep*, 69:79-83, 1985.
18. Daye M, Miller P, Guttenplan J, Goldstein M y Satirstein R: Renal excretion distribution and metabolism of 14-C-ethylenediamine-dichloroplatinum in rats. *Kidney Int*, 19:198, 1981.
19. Choie DD, Longnecker DS y Del Campo AA: Acute and chronic cisplatin nephrotoxicity in rats. *Lab Invest*, 44:397-402, 1981.
20. Cvitkovic E, Spaulding J, Bethune V, Martin J y Whitmore WF: Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum: therapeutic index in an animal model. *Cancer*, 39:1357-1361, 1977.
21. Holdener EE, Park CH, Belt RJ y cols.: Effect of mannitol and hu-

**COMPOSICIÓN:** FOSTENS comprimidos reanurados. Cada comprimido contiene Fosinopril (PCL) sódico, 20 mg, lactosa y otros excipientes. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** Fosinopril, tras su administración oral, es hidrolizado al compuesto farmacológicamente activo, fosinoprilato, un inhibidor competitivo específico de la ECA con acción supresora sobre el SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona), disminución de los niveles de Angiotensina II y reducción de la degradación de la bradiquinina, potente péptido vasodilatador. El fosinoprilato presenta una doble vía de eliminación: hepática y renal. El adaramiento de fosinoprilato no difiere en base al grado de insuficiencia renal, porque la eliminación renal disminuida se compensa con el incremento de la eliminación hepato-biliar. **DATOS QUÍMICOS. INDICACIONES:** Tratamiento de la hipertensión arterial. **POSOLÓGIA:** La dosis inicial recomendada es de 10 mg una vez al día en pacientes con/sin tratamiento diurético. De forma orientativa, la dosis dependerá de la respuesta del paciente, estableciéndose una dosis eficaz de mantenimiento de 20 mg una vez al día, pudiéndose incrementar hasta 40 mg diarios. (Con dosis superiores a 40 mg diarios, no se consiguieron descensos significativos de la presión arterial en relación a los obtenidos con dosis inferiores. En pacientes hipertensos tratados habitualmente con diuréticos puede producirse ocasionalmente una hipotensión sintomática tras la administración inicial de FOSTENS; para reducir esta posibilidad se suprimirá el tratamiento diurético durante 2 o 3 días antes de iniciar la terapia con FOSTENS, o se iniciará el tratamiento con dosis de 10 mg. En pacientes hipertensos con insuficiencia renal como consecuencia de la doble vía de eliminación, el adaramiento corporal de fosinoprilato no difiere entre los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, permitiendo la administración de la dosis habitual a pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida a Fosinopril. Antecedentes de edema angioneurótico. No se recomienda su utilización en niños. **ADVERTENCIAS ESPECIALES/PRECAUCIONES DE EMPLEO:** Hipotensión en pacientes con hipertensión no complicada, raramente se ha observado hipotensión sintomática; es más probable que se produzca en pacientes con depleción hidro-salina por tratamiento diurético prolongado, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Edema angio-neurótico. En insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, Estenosis/bilateral de la arteria renal. Estenosis unilateral de la arteria renal en diálisis óntica pueden aparecer elevaciones de los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de la creatinina sérica; estas alteraciones son generalmente reversibles suprimiendo la terapia con FOSTENS y/o el diurético. Velocidad estándar de absorción significativa y/o miocardiopatía hipotrofia ca obstructiva. No se recomienda su utilización. Insuficiencia hepática: se aprecia una reducción del adaramiento hepático de fosinoprilato con un incremento compensatorio de la excreción renal. **HIPERKALISEMIA:** Deberá considerarse los factores de riesgo (insuficiencia renal, diabetes mellitus, administración concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y/o sustitutos de la sal que contengan potasio). Cirugía/anestesia: los anestésicos generales y analgésicos pueden causar un efecto adicional de la tensión arterial en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA como FOSTENS. FOSTENS contiene lactosa. Se han descrito estos casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en esta especialidad no es probablemente suficiente para desencadenar síntomas de intolerancia, deberá tenerse precaución en el caso de que aparecieran diarreas. **INTERACCIONES:** Sales de litio. En pacientes en tratamiento con sales de litio, deben controlarse los niveles plasmáticos ya que los inhibidores de la ECA reducen su eliminación. Antídotos: Interfieren la absorción de Fosinopril. No se ha demostrado que FOSTENS ni sus metabolitos interaccionen con la ingesta de alimentos. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** Si los inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (grupo al que pertenece este producto) se administran durante el 2º, y 3º trimestre del embarazo pueden causar daño muerte fetal. Se han detectado casos de hipotensión neonatal, insuficiencia de renal, hipoplasia craneal y muerte. Si se detecta embarazo, la administración de este medicamento debe ser suspendida lo antes posible. Después de la administración oral de Fosinopril, se detecta fosinoprilato en la leche materna, por lo que no se recomienda su administración a mujeres lactantes. **EFECTOS INDESEABLES:** Los efectos indeseables detectados fueron generalmente leves y transitorios. Entre ellos destacan: cefalea, aumento de transaminasas, fatiga, tos, hipotensión, diarrea, náuseas/vómitos. La incidencia en ancianos (>65 años) fue similar a la observada en adultos. Otros efectos indeseables menos frecuentes fueron: Generales: Debilidad, fiebre, disparexia, equimosis. Cardiovasculares: hipotensión, hipotensión ortostática, taquicardia, sofocos, enfermedad vascular periférica. Dermatológicos: prurito, dermatitis, urticaria. Gastrointestinales: distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia. Otros: aralgia, somnolencia, confusión, faringitis/conjuntiva, rinorrea, otalgia. Hallazgos de laboratorio: hiperpotasemia, hiponatremia; elevaciones de transaminasas, UBI PA y bilirrubina, se normalizaron al suprimir la terapia con FOSTENS, de caso de hemoglobina, leucopenia, neutropenia y eosinofilia. **SOBREDOSE/REACCIÓN:** La manifestación más probable es la hipotensión que puede ser tratada, si fuera necesario, mediante infusión intravenosa de suero salino normal. Fosinoprilato se diluye poco y se depura lentamente por hemodilísis y diálisis peritoneal. **DATOS FARMACÉUTICOS. INCOMPATIBILIDADE:** No se han descrito. **CONSERVACION Y ESTABILIDAD:** En condiciones adecuadas, el producto es estable durante 18 meses. Manténgase a temperatura inferior a 30 °C. **CONDICIONES DE DISPENSACION:** Con receta médica. **PRESENTACION Y PVP (IVA):** FOSTENS: Fosinopril sódico, 20 mg por comprimido. Envase con 28 comprimidos reanurados. PVP (IVA-3): 4,161 ptas. (Compañía Bristol-Myers Squibb dispone de una Ficha Técnica de FOSTENS. Para más información, diríjase a: División Científica, Torre Pireasa, Pz Pablo Ruiz Picasso s/n - 28020 MADRID. LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



S.I.F.S.A  
J.A. Clavé, 95-101  
Espigueros de Llobregat - Barcelona

BRISTOL-MYERS SQUIBB

# FOSITENS

FOSINOPRIL

## EL IECA INTELIGENTE



El antihipertensivo que se adapta  
al deterioro clínico del hipertenso

En hipertensos  
jóvenes y ancianos

1 COMPRIMIDO AL DÍA



Sin necesidad de  
ajuste de dosis

- man plasma on cytotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum. *Clin Resch*, 26:436 (abstract), 1978.
22. Safirstein R, Miller P y Guttenplan JB: Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int*, 25:753, 1984.
  23. Reece PA, Stafford I, Russell J y Gill C: Reduced ability to clear ultrafilterable platinum with repeated course of Cisplatin. *J of Clin Oncol*, 4/9:1392-1398, 1986.
  24. Offerman JJ, Meijer S, Sleijfer DT y cols.: Acute effects of cis-diamminedichloroplatinum on renal function. *Cancer Chemoth Pharmacol*, 12:36-38, 1984.
  25. Reece PA, Stafford I, Abbot RL y cols.: Two-versus 24-hour infusion of Cisplatin: pharmacokinetic considerations. *J of Clin Oncol*, 7, 2:270-275, 1989.
  26. Rosenberg B: Platinum analisis. *Biochimie*, 60:859, 1978.
  27. Litterst CL: Alteration in toxicity of cis-platinum. *Toxicol App Pharm*, 61, 1981.
  28. Makita T, Itagaki S y Ohokawa T: X-ray microanalysis and ultrastructural localization of cisplatin in liver and kidney of the rat. *Jpn J Cancer Res*, 76, 9:433-436, 1985.
  29. Hanneman J y Baumann K: Cisplatin-induced lipid peroxidation and decrease of gluconeogenesis in rat kidney cortex. *Toxicology*, 51, 2:119-132, 1988.
  30. Singh G: A possible cellular mechanism of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Toxicology*, 58:71-80, 1989.
  31. Phelps JS, Gandolfi AJ, Brendel K y Dorr RT: Cisplatin nephrotoxicity: in vitro studies with precision-cut rabbit renal cortical slices. *Toxicol Appl Pharmacol*, 90, 3:501-512, 1987.
  32. Tay LK, Bregman CL, Masters BA y Williams PD: Effects of CDDP (II) on rabbit kidney in vivo and on rabbit renal proximal tubule cells in culture. *Cancer Resch*, 48, 9:2538-2543, 1988.
  33. Racusen LC y Soles R: Nephrotoxic tubular and interstitial lesions: morphology and classification. *Toxicol Pathol*, 14:45, 1986.
  34. Gullans SR, Brady HR, Kone BC y cols.: Lipid peroxidation: a consequence of cisplatin-induced oxygen free radical formation in proximal tubule but not inner medullary collecting duct cells. Abstract. *Kidney Int*, 37, 1:483, 1990.
  35. Anderson T, Javaspour N, Schilsky R y Bariock A: Chemotherapy for testicular cancer. Curren status of National Cancer Institute combined modality trial. *Cancer Treat Rev*, 63, 9:1687-1695, 1979.
  36. Nonclercq D, Toubreau G, Laurent G y Tulkens P: Tissue injury and repair in the rat kidney after exposure to cisplatin or carboplatin. *Experim and Molecular Pathol*, 51:123-140, 1989.
  37. Hardaker WT, Stone RA y McCoy R: Platinum nephrotoxicity. *Cancer*, 34:1030, 1974.
  38. Dobyán DC, Levi J y Kosec J: Pathologic effects of cisdiamminedichloroplatinum. *Kidney Int*, 16:772, 1979.
  39. Safirstein R: The site of altered fluid transport in polyuric acute renal failure induced by cis-diamminedichloroplatinum. *Kidney Int*, 16:775, 1979.
  40. González-Vitale JD, Hayes DM y Cvitkovic E: The renal pathology in clinical trials of cisplatinum diammine dichloride. *Cancer*, 39:1362-1371, 1977.
  41. De Gislain D, Dumas M, D'Athis P y cols.: Urinary  $\beta_2$ -microglobulin: early indicator of high dose cisdiamminedichloroplatinum nephrotoxicity? Influence of furosemide. *Cancer Chem Phar*, 18:276-279, 1986.
  42. 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.
  43. Stoter G, Koopman A, Vendrik CJ y cols.: Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine and bleomicine. *J of Clin Oncol*, 7, 8:1099-1104, 1989.
  44. Dentino M, Luft FC, Yum MD y Einhorn LH: Long term effect of cis-diamminedichloride platinum on renal function and structure in man. *Cancer*, 41:1274-1281, 1978.
  45. Okuda S, Motomura K, Sanai T y cols.: Beneficial effect of aluminium hydroxide on progress of Adriamycin-induced nephropathy in rats. *Nephron*, 50:345-350, 1988.
  46. Bertani T, Cutillo F, Zoja C y cols.: Tubulo-interstitial lesions mediate renal damage in adriamycin glomerulopathy. *Kidney Int*, 30:488-496, 1986.
  47. 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.
  48. Thureau K y Boylan JW: Acute renal success: the unexpected logic of oliguria in acute renal failure. *Am J Med*, 61:308-315, 1976.
  49. Mason J, Beck F, Dörge A, Rick R y Thureau K: Intracellular electrolyte composition following renal ischemia. *Kidney Int*, 20:61-70, 1981.
  50. Madias NC y Harrington JT: Platinum nephrotoxicity. *Am J Med*, 65:307-314, 1978.
  51. Safirstein R, Miller P y Guttenplan JB: Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int*, 25:753, 1984.
  52. Meijer S, Sleijfer DT, Mulder NH y cols.: Some effects of combination chemotherapy with cis-platinum on renal function in patients with nonseminomatous testicular carcinoma. *Cancer*, 51/11: 2035-2040, 1983.
  53. Ichikawa I, Humes HD, Dousa TP y Brenner BM: Influence of parathyroid hormone on glomerular ultrafiltration in the rat. *Am J Physiol*, 234:F393-F401, 1978.
  54. Capasso G, Giordano DR, DeTomasso G y Massry SG: Parathyroidectomy has a beneficial effect on experimental cisplatin nephrotoxicity. *Clin Nephrol*, 33:184-191, 1990.
  55. Meijer NH, Mulder DT, Sleijfer AJ y cols.: Influence of combination chemotherapy with cis-Diamminedichloroplatinum on renal function: long-term effects. *Oncology*, 40:170-173, 1983.
  56. Fjellborg P, Sorensen J y Helkjaer PE: The long-term effect of Cisplatin on renal nutrition. *Cancer*, 58:2214-2217, 1986.
  57. Hutchison FN, Pérez EA, Gándara DR y cols.: Renal salt wasting in patients treated with Cisplatin. *Annals of Int Med*, 108:21-25, 1988.
  58. Clifton G, Pearce C, O'Neill W y Wallin JD: Cis-diamminedichloroplatinum decreases both neurohypophyseal and plasma concentration of vasopressin. *Clin Res*, 29:458, 1981.
  59. Gordon JA, Peterson LN y Anderson RJ: Water metabolism after cisplatin in the rat. *Am J of Physiol*, 243:36-43, 1982.
  60. Wilson DR y Honrath V: Collecting duct function in cis-platinum nephrotoxicity. *Can J Physiol Pharmacol*, 65, 6:1200-1204, 1987.
  61. Berl T, Raza W, Horwitz J y Czaczkes W: Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: studies in man and rat. *Am J Physiol*, 232:f529-537, 1977.
  62. Field MJ, Bostrom TE, Seow F, Györy AZ y Cockayne DJH: Acute cisplatin nephrotoxicity in the rat. *Pflügers Arch*, 414:647-650, 1989.
  63. Daugaard G, Abildgaard U, Larsen S y cols.: Functional and histopathological changes in dogs kidneys after administration of cisplatin. *Renal Physiol*, 10:54-64, 1987.
  64. Matsuda O, Beck FX, Dörge A y Thureau K: Electrolyte composition of renal tubular cells in gentamicin nephrotoxicity. *Kidney Int*, 33:1107-1112, 1988.
  65. Allen GG y Barratt LJ: Effect of cisplatin on the transepithelial potential difference of the rat distal tubule. *Kidney Int*, 27:842-847, 1985.
  66. Dantzer WH y Bentley SK: Low Na effects of PAH transport and permeabilities in isolated snake renal tubules. *Am J Physiol*, 230:256-262, 1976.
  67. Ross CV y Holohan PD: Transport of organic anions and cations in isolated renal plasma membranes. *Ann Rev Pharm Toxicol*, 23:65-85, 1983.
  68. Kintziger PN, Holst P y Kuntziger HE: Mechanism of cisplatin effect of renal tubular phosphate transport. Abstract of Am Soc of Nephrol. *Kidney Int*, 37, 1:457, 1990.
  69. Hill JB, Blachley JD y Trotter M: Hypomagnesemia, Hypocalcemia, and Hypokalemia with cis-platinum treatment. *Clin Res*, 26, 2:780 (abstract), 1978.
  70. Bar RS, Wilson HE y Mazzaferri EL: Hypomagnesemic hypocalcemia secondary to renal magnesium wasting. A posible consequence of high-dose gentamicin therapy. *Annals of Int Med*, 82:646-649, 1975.
  71. Guarino AM, Miller DS, Arnold ST y cols.: Platinate toxicity: past, present, and prospects. *Cancer Treat Rep*, 63/9:1475-1483, 1979.
  72. Bitran J, Desser RK, Billings AA y Shapiro CM: Acute nephrotoxicity following cisdichlorodiammine-platinum. *Cancer*, 49:1784-1788, 1982.

73. Bianchetti MG, Kanaka C, Ridolfi A y cols.: Chronic renal magnesium loss, hypocalciuria and mild hipokalaemic metabolic alkalosis after cisplatin. *Pediatr Nephrol*, 4:219-222, 1990.
74. Mavichak V, Coppin CM, Wong NL y cols.: Renal magnesium wasting and hypocalciuria in chronic cis-platinum nephropathy in man. *Clin Sci*, 75:203-207, 1988.
75. Massry SG: Metabolismo renal del calcio. En Williams-Wilkins (eds.). *Textbook of Nephrology*. London, 251-272, 1985.
76. Velázquez H: Thiazide diuretics. *Renal Physiol*, 10:184-197, 1987.
77. Rodríguez Soriano J, Vallo A y García-Fuentes M: Hypomagnesaemia of hereditary origin. *Pediatr Nephrol*, 1:465-472, 1987.
78. Gitelman HJ, Graham JB y Welt LG: A new familial disorder characterized by hipokalaemia and hypomagnesaemia. *Trans Assoc Am Physic*, 7:221-233, 1966.
79. Rudin A, Aurell M y Wilske J: Low urinary calcium excretion in Bartter's syndrome. *Scand J Urol Nephrol*, 22:35-39, 1988.
80. 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.
81. Brouhard BH: Prostaglandins and Hypokalemia. *The J of Pediatr*, 107, 5:738-740, 1985.
82. Krakof IH: Nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum. *Cancer Treat Rep*, 63:1523-1525, 1979.
83. Hill JM, Loeb E, MacLellan A, Hill N, Khan A y King JJ: Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant disease. *Cancer Chem Rep*, 59:647-659, 1975.
84. Einhorn LH y Donohue J: Cisdiammedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Inter Med*, 87:293-298, 1977.
85. Campistol JM, Haussman G, Herrero C, Castel T, Torras A y Grau JJ: Nefrotoxicidad del cisplatino: disfunción tubular. *Neoplasia*, 4, 5:56-59, 1987.
86. Bennet WM, Pulliam JP, Porter GA y Houghton DC: Modification of experimental gentamicin nephrotoxicity in selective parathyroidectomy. *Am J Physiol*, 249:f832-835, 1985.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Deray G, Dubois M, Beaufils H y cols.: Effect of nifedipine on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Clin Nephrol*, 30:146-150, 1988.