



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**



Biomarcadores urinarios de riesgo de daño renal en el ámbito de la terapéutica oncológica



Memoria presentada por Alfredo Ginés Casanova Paso para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca, 2018.

Fdo. Alfredo Ginés Casanova Paso



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

Programa de Doctorado “Farmacia y Salud”

LA DRA. DÑA. MARÍA ÁNGELES CASTRO GONZÁLEZ, COORDINADORA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO FARMACIA Y SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, elaborado por el graduado en Farmacia Alfredo Ginés Casanova Paso para optar al Grado de Doctor, con el título **“Biomarcadores urinarios de riesgo de daño renal en el ámbito de la terapéutica oncológica”**, ha sido realizado bajo la dirección de la Doctora Dña. Ana Isabel Morales Martín y el Doctor D. Francisco J. López Hernández, dentro del Programa de Doctorado Farmacia y Salud de la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, expide y firma el presente certificado en Salamanca, a 29 de enero de 2018.

Fdo.: Dra. Dña. María Ángeles Castro González



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

Departamento de Fisiología y Farmacología
Área de Toxicología

LA DRA. DÑA. ANA ISABEL MORALES MARTÍN, TITULAR DE TOXICOLOGÍA; Y EL DR. D. FRANCISCO J. LÓPEZ HERNÁNDEZ, INVESTIGADOR DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE SALAMANCA Y PROFESOR ASOCIADO DE FISIOLOGÍA, AMBOS PERTENECIENTES AL DEPARTAMENTO DE FISIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, elaborado por el graduado en Farmacia Alfredo Ginés Casanova Paso para optar al Grado de Doctor, con el título **“Biomarcadores urinarios de riesgo de daño renal en el ámbito de la terapéutica oncológica”**, ha sido realizado bajo su dirección en el Área de Toxicología del Departamento de Fisiología y Farmacología de la Universidad de Salamanca, y consideran que cumple las condiciones necesarias, por lo que autorizan su presentación con el fin de que pueda ser defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expiden y firman el presente certificado en Salamanca, a 29 de enero de 2018.

Fdo.: Dra. Dña. Ana Isabel Morales Martín

Fdo. Dr. D. Francisco J. López Hernández

Esta Tesis Doctoral ha sido financiada con las siguientes ayudas y proyectos de investigación:

- Ayudas para financiar contratos predoctorales de la Universidad de Salamanca (convocatoria del 2013) cofinanciadas por el Banco de Santander.
- Proyecto de investigación “Desarrollo de una nueva herramienta teranóstica para la aplicación personalizada de los tratamientos oncológicos”, del Instituto de Salud Carlos III (código PI14/01776).
Investigador Principal: Ana Isabel Morales Martín.
- Proyecto de investigación “Desarrollo de una nueva herramienta teranóstica para la aplicación personalizada de los tratamientos oncológicos”, de la Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León (código BIO/SA20/14).
Investigador Principal: Ana Isabel Morales Martín.
- Proyecto de investigación “Desarrollo de una nueva herramienta teranóstica para la aplicación personalizada de los tratamientos oncológicos”, de la Consejería de Educación y Cultura de la Junta de Castilla y León (código SA359U14).
Investigador Principal: Ana Isabel Morales Martín.



Índices



<u>INTRODUCCIÓN</u>	1-43
1. DAÑO RENAL AGUDO ASOCIADO A LA NEFROTOXICIDAD	Pág. 3
1.1. Incidencia y morbi-mortalidad	Pág. 3
1.2. Fisiopatología general del daño renal agudo	Pág. 4
1.3. Daño renal agudo pre-renal	Pág. 5
1.4. Daño renal agudo renal o intrínseco	Pág. 6
1.4.1. Afecciones glomerulares	Pág. 7
1.4.2. Afecciones tubulares	Pág. 7
1.4.3. Afecciones del intersticio	Pág. 9
1.5. Daño renal agudo post-renal	Pág. 9
2. ANTINEOPLÁSICOS PLATINADOS: ASPECTOS FARMACO-TOXICOLÓGICOS GENERALES	Pág. 10
3. NEFROTOXICIDAD DE LOS ANTINEOPLÁSICOS PLATINADOS	Pág. 15
3.1. Mecanismos de nefrotoxicidad	Pág. 16
3.1.1. Citotoxicidad directa	Pág. 16
a. Distribución y transporte celular	Pág. 16
b. Daño al ADN nuclear	Pág. 18
c. Daño al ADN mitocondrial	Pág. 21
d. Daño al retículo endoplasmático	Pág. 21
e. Daño lisosomal.	Pág. 22
f. Daño a la membrana citoplasmática y a otras estructuras celulares	Pág. 22
g. Estrés oxidativo	Pág. 22
3.1.2. Inflamación	Pág. 24
3.1.3. Efectos sobre la vasculatura renal	Pág. 25
3.2. Principales manifestaciones clínicas	Pág. 27
3.2.1. Síndrome de pérdida renal de magnesio	Pág. 27
3.2.2. Síndrome de pérdida renal de sal	Pág. 28
3.2.3. Síndrome renal de Fanconi	Pág. 28
3.2.4. Diabetes insípida nefrogénica	Pág. 29

3.2.5. Necrosis tubular aguda con degeneración quística	Pág. 29
3.2.6. Alteración de la filtración glomerular	Pág. 29
3.2.7. Fibrosis tubulointersticial	Pág. 30

4. DIAGNÓSTICO DEL DAÑO RENAL PRODUCIDO POR LOS ANTINEOPLÁSICOS PLATINADOS **Pág. 31**

4.1. Métodos de diagnóstico empleados en la práctica clínica	Pág. 31
4.1.1. Evaluación de la filtración glomerular	Pág. 32
4.1.2. Evaluación de la función tubular	Pág. 34
4.1.3. Análisis del sedimento urinario	Pág. 36
4.1.4. Estudio histopatológico del riñón	Pág. 36
4.2. Diagnóstico precoz y diagnóstico subclínico	Pág. 37

OBJETIVOS **45-47**

El resto del contenido no está aún disponible para su lectura debido a que se encuentra en trámites de solicitud de patente. Será publicado una vez obtenida la autorización pertinente.

RESUMO

64-69

BIBLIOGRAFÍA

71-94

- Figura 1.** Clasificación del daño renal agudo según su etiología – Pág. 5.
- Figura 2.** Mecanismos frecuentes que conducen a la disminución del filtrado glomerular durante el daño renal agudo – Pág. 10.
- Figura 3.** Representación tridimensional y geométrica del cisplatino – Pág. 11.
- Figura 4.** Retrato de Michele Peyrone (1813–1883) y fotografía de Barnett Rosenberg (1926-2009) – Pág. 11.
- Figura 5.** Principal mecanismo de acción antineoplásica del cisplatino – Pág. 12.
- Figura 6.** Representación geométrica del carboplatino – Pág. 13.
- Figura 7.** Principales efectos tóxicos derivados del tratamiento con cisplatino y carboplatino – Pág. 14.
- Figura 8.** Principales formas de transporte transmembranal utilizadas por el cisplatino – Pág. 17.
- Figura 4.** Mecanismos de manejo celular del cisplatino: influjo y eflujo celular y distribución y almacenamiento intracelular – Pág. 18.
- Figura 10.** Diferentes tipos de aductos que pueden ser generados por el cisplatino en el ADN – Pág. 19.
- Figura 11.** Principales rutas de transducción mediadas por la p53 que se activan tras un daño en el ADN inducido por el cisplatino – Pág. 20.
- Figura 12.** Acción del cisplatino sobre el sistema antioxidante del glutatión – Pág. 23.
- Figura 13.** Mecanismo de inflamación renal causada por el cisplatino – Pág. 24.
- Figura 14.** Principales mecanismos desencadenados por el cisplatino que conducen a la muerte de la célula renal – Pág. 26.
- Figura 15.** Etiología de las principales alteraciones renales que surgen como consecuencia del tratamiento con cisplatino – Pág. 31.
- Figura 16.** Alteración de la tasa de filtración glomerular y de los niveles de creatinina plasmática en función del nivel de daño renal desarrollado – Pág. 37.

Índice de figuras

El resto del contenido no está aún disponible para su lectura debido a que se encuentra en trámites de solicitud de patente. Será publicado una vez obtenida la autorización pertinente.

Tabla 1. Clasificación del daño renal agudo de acuerdo con los criterios RIFLE, AKIN y KDIGO – Pág. 33-34.

El resto del contenido no está aún disponible para su lectura debido a que se encuentra en trámites de solicitud de patente. Será publicado una vez obtenida la autorización pertinente.

Castellano

AIF: factor inductor de la apoptosis

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

Ap.: aparato

CAT: catalasa

CisPt y CP: cisplatino

CL_{cr}: aclaramiento de creatinina

Ctr1: transportador de cobre 1

Ctr2: transportador de cobre 2

DRA: daño renal agudo

FSR: flujo sanguíneo renal

GPx: glutatión peroxidasa

GR: glutatión reductasa

GSH: glutatión reducido

GSSG: glutatión oxidado

IL-18: interleuquina-18

K_f: coeficiente de ultrafiltración

KIM-1: molécula de daño renal 1

MATE1: transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1

MATE2-K: transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 2-K

MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1

MDR2: transportador de multirresistencia a fármacos 2

NAG: N-acetil-β-D-glucosaminidasa

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos

NTA: necrosis tubular aguda

OCT2: transportador de cationes orgánicos 2

Pt(GS)₂: complejo de cisplatino y glutatión

RE: retículo endoplasmático

ROS: radicales libres de oxígeno

SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

SOD: superóxido dismutasa

SPRS: síndrome de pérdida renal de sal

SRA: sistema renina-angiotensina

TFG: tasa de filtración glomerular

TGF- β : factor de crecimiento transformante beta

TNFR1 y TNFR2: receptores 1 y 2 del TNF- α

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

UCI: unidad de cuidados intensivos

Português

KIM-1: molécula de lesão renal 1

LRA: lesão renal aguda

NAG: N-acetil- β -D-glucosaminidase

NGAL: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos



Introducción

1. DAÑO RENAL AGUDO ASOCIADO A LA NEFROTOXICIDAD

El daño renal agudo (DRA) es un tipo de lesión de gravedad clínica en la que la función excretora renal se reduce súbitamente, de forma que los riñones son incapaces de depurar la sangre de los fármacos, tóxicos y productos nocivos de desecho que proceden del metabolismo; así como de mantener el equilibrio electrolítico. Como consecuencia de ello, la función de muchos otros órganos y tejidos y, por tanto, la vida del paciente, se ven seriamente comprometidas. El DRA se caracteriza por una disfunción renal aguda (que surge a las pocas horas o a los pocos días después del inicio del daño) derivada de un estímulo patológico rápido e intenso (Esteller y Cordero, 1998; Rivero-Sánchez et al., 2000).

EL DRA se puede producir como consecuencia de cualquier proceso que disminuya excesivamente la filtración glomerular. Supone un deterioro brusco de la función excretora renal con aparición de uremia, oliguria, anuria o diuresis normal. La función renal puede normalizarse si se descubre y se trata satisfactoriamente la causa subyacente del problema. El pronóstico depende fundamentalmente de la intensidad y del tipo de lesión. En general, una lesión tisular leve o una disfunción moderada desaparecen con la retirada del agente causante, mientras que la destrucción extensa de uno o varios compartimentos renales (por ejemplo, la necrosis tubular aguda) puede originar una deficiente reparación e incluso un deterioro progresivo y crónico (Rivero-Sánchez et al., 2000).

1.1. Incidencia y morbi-mortalidad

El DRA presenta todavía una alta morbi-mortalidad con consecuencias humanas y sociales muy importantes. Se calcula que aproximadamente un 1-7 % de los pacientes que ingresan en los hospitales presentan DRA (Chertow et al., 2001; Liangos et al., 2006). Más concretamente, un 1-25 % de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) desarrollan DRA en algún momento (de Mendonça et al., 2000). También se estima que aproximadamente un 15 % de los pacientes sometidos a *bypass* y de las mujeres embarazadas sufren algún grado de DRA. La tasa de mortalidad debida al DRA se mantiene alarmantemente constante alrededor del 50-80 % en los pacientes

que desarrollan fallo multiorgánico y en aquéllos que se encuentran en estado crítico (Rivero-Sánchez et al., 2000).

El DRA está relacionado además con una gran carga socioeconómica. Su desarrollo se asocia en numerosas ocasiones con un aumento de la estancia hospitalaria de los pacientes que lo sufren, los cuales pueden llegar incluso a ser trasladados a la UCI. Además, de aquellos pacientes que logran recuperarse del DRA, un elevado porcentaje desarrolla otro tipo de enfermedades, lo que aumenta la tasa de mortalidad. En algunos de estos pacientes es necesario realizar diálisis de forma crónica, lo que incrementa el gasto sanitario (Liu et al., 2006). Otro aspecto a tener en cuenta es que algunas formas de DRA pueden evolucionar a enfermedad renal crónica (Lo et al., 2009).

Como se indicará en las secciones siguientes, una causa importante de DRA, relacionada directamente con el objeto de esta Tesis Doctoral, es la nefrotoxicidad aguda, o DRA producido por fármacos y toxinas. La nefrotoxicidad constituye un problema de salud y socioeconómico muy importante en todo el mundo. Aproximadamente el 25 % de los 100 fármacos más utilizados en las UCIs son potencialmente nefrotóxicos (Taber y Mueller, 2006). Además, se estima que la nefrotoxicidad es la causa del 17-26 % de los casos de DRA (Pazhayattil y Shirali, 2014).

1.2. Fisiopatología general del daño renal agudo

Esta enfermedad se clasifica en pre-renal, renal o post-renal, de acuerdo con el mecanismo que la desencadena (Figura 1). Las causas pre-renales y renales representan el mayor porcentaje de casos, aunque no es infrecuente observar que la etiología sea multifactorial y que un mismo agente nocivo produzca simultáneamente efectos pre-renales y renales. También es posible que en un mismo paciente se encuentren a la vez diferentes formas de DRA (Esteller y Cordero, 1998; Singri et al., 2003).

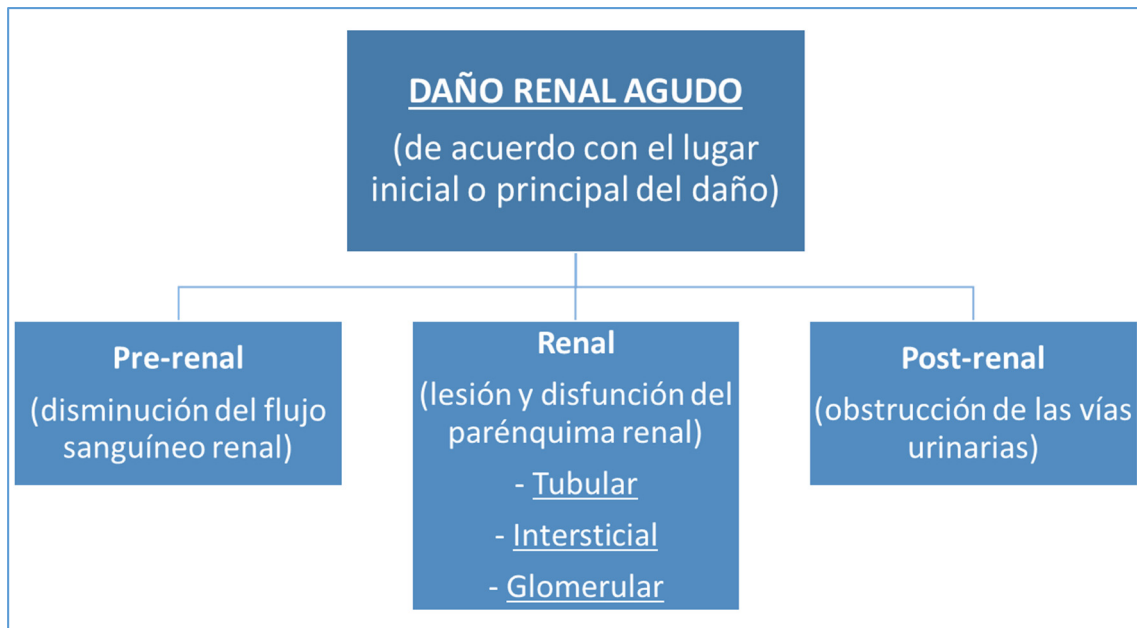


Figura 5. Clasificación del daño renal agudo según su etiología.

1.3. Daño renal agudo pre-renal

Constituye la forma de DRA más frecuente (55-60 % de los casos). Se debe a una perfusión sanguínea renal deficiente que resulta de una disminución súbita y aguda de la presión arterial (shock) o de una interrupción del flujo de sangre a los riñones debida a un traumatismo, una enfermedad grave o un procedimiento quirúrgico. Esta situación conduce a una caída en la filtración glomerular. Cuando la presión arterial cae, se produce una dilatación gradual de la arteriola aferente (autorregulación del flujo sanguíneo renal) mediada por la generación de óxido nítrico; así como una constricción eferente concomitante mediada por la angiotensina II, las cuales tienden a mantener una presión hidrostática capilar constante. Sin embargo, hay un punto en que la hipoperfusión es tal que estos cambios compensatorios se hacen insuficientes y la presión hidrostática capilar comienza a caer rápidamente, con la consiguiente reducción de la filtración glomerular y el aumento de la reabsorción tubular de agua, electrolitos y de otros integrantes de la orina primaria, lo cual provoca oliguria (Esteller y Cordero, 1998; Rivero-Sánchez et al., 2000).

Además, como consecuencia de la hipoperfusión, se produce una isquemia renal que puede dar lugar a una necrosis tubular aguda cortical que, dependiendo del grado de isquemia, puede afectar también a otras estructuras. La patogenia tubular isquémica

consiste en una lesión de la célula epitelial tubular que incluye turgencia celular, pérdida del borde en cepillo, pérdida de la polaridad por una redistribución de las proteínas de membrana (por ejemplo, la bomba Na^+/K^+ , que aumenta la liberación distal de sodio, lo que activa la retroalimentación túbulo-glomerular contribuyendo a la vasoconstricción), además de necrosis y apoptosis. Como consecuencia de esto, se agotan todas las reservas de ATP, se acumula calcio, y se activan enzimas que alteran y dañan la estructura de la célula y que inducen apoptosis. Las células dañadas se desprenden y obstruyen la luz del túbulo, aumentando la presión intratubular con la consiguiente disminución del filtrado glomerular. Además, se producen lesiones endoteliales que aumentan la liberación de endotelina (que es un agente vasoconstrictor), a lo cual se le suma la disminución de la producción de óxido nítrico y de prostaglandina I₂ (Esteller y Cordero, 1998; Rivero-Sánchez et al., 2000).

El hecho de que la hipoperfusión prolongada sea una de las causas de necrosis tubular aguda dificulta en la práctica clínica la diferenciación entre el DRA pre-renal y el renal. Entre las principales causas de hipoperfusión renal destacan las siguientes:

- La hipovolemia (debida a hemorragias, deshidratación, uso de diuréticos, etc.).
- La insuficiencia cardíaca.
- El uso de ciertos medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que disminuyen la producción de prostaglandinas, las cuales normalmente dilatan la arteriola aferente y aumentan la presión hidrostática capilar; o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que disminuyen la producción de angiotensina II, la cual contrae la arteriola eferente y aumenta la presión hidrostática glomerular (Singri et al., 2003).

1.4. Daño renal agudo renal o intrínseco

Se trata de una enfermedad del parénquima renal causada por procesos inflamatorios, toxinas, medicamentos, infecciones o por una disminución del riego sanguíneo. El DRA renal o intrínseco puede deberse a alteraciones de los glomérulos, de los túbulos o del intersticio renal. Esta causa supone aproximadamente el 25 % de los casos de DRA (Esteller y Cordero, 1998; Rivero-Sánchez et al., 2000).

1.4.1. Afecciones glomerulares

El glomérulo es la primera estructura de la nefrona que se pone en contacto con los agentes químicos. La acción directa de determinados fármacos y tóxicos sobre las células que forman la barrera de filtración glomerular promueve la alteración de las propiedades físico-químicas (eléctricas, por ejemplo) de la misma, o la contracción o relajación de sus estructuras, que determinan alteraciones en la selectividad del filtrado y en la tasa de filtración glomerular (TFG), respectivamente. Concretamente, una hipofiltración puede deberse a una lesión glomerular, y se manifiesta como una disminución del coeficiente de ultrafiltración (K_f) que puede estar provocada por alteraciones en la permeabilidad hidráulica de la barrera de filtración, o bien por una vasoconstricción y proliferación de las células mesangiales intraglomerulares (Figura 2). Son ejemplos de agentes causantes de este tipo de daño la ciclosporina, la anfotericina B y la gentamicina.

La lesión glomerular inducida por agentes químicos también puede estar mediada por factores endógenos extrarrenales, como ocurre en las reacciones de hipersensibilidad de tipo III. Los complejos inmunes circulantes pueden depositarse en los glomérulos. En la glomerulonefritis membranosa suelen observarse neutrófilos y macrófagos dentro de los glomérulos; y la liberación de citocinas y de radicales libres de oxígeno (ROS) puede contribuir a causar la lesión glomerular. Los metales pesados, los hidrocarburos, la penicilina y el captopril pueden producir también este tipo de lesión. Por último, cabe señalar que ciertas infecciones son capaces de producir también una inflamación del glomérulo (glomerulonefritis) que altera la filtración (Esteller y Cordero, 1998; Rivero-Sánchez et al., 2000).

1.4.2. Afecciones tubulares

Ésta es la causa más frecuente de DRA intrínseco en los adultos, representando el 75 % de los casos. Son tres los desencadenantes más importantes de la enfermedad tubular aguda:

- La obstrucción tubular (Figura 2). Ésta puede ocurrir por precipitación de ácido úrico (como efecto secundario de la quimioterapia), de proteínas (mieloma) o de pigmentos

(en casos de hemólisis masiva), por precipitación del xenobiótico o bien por un depósito del propio epitelio lesionado (Sierra-Camerino et al., 2009).

- La isquemia (Figura 2). Normalmente los túbulos renales están irrigados por los vasos rectos (ramas de las arteriolas eferentes) y reciben el oxígeno necesario para el transporte activo de sustancias (especialmente de sodio) durante el proceso de reabsorción. En la necrosis tubular por isquemia hay falta de oxigenación de las células tubulares, lo que conduce a necrosis tubular y a que las células muertas se desprendan hacia el túbulo. Esto lleva a la caída de la filtración glomerular tanto por la obstrucción del túbulo (restos celulares y tisulares) como por la vasoconstricción de la arteriola aferente, desencadenada por el retrocontrol túbulo-glomerular. Este proceso está mediado por la mácula densa, que detecta la gran concentración de sodio que no puede reabsorberse por el daño de las células tubulares y por la falta de oxígeno (Lameire y Vanholder, 2004; Rivero-Sánchez et al., 2000; Valdivielso et al., 2001).

- La alteración de la función tubular causada por la acción directa de fármacos o sustancias tóxicas sobre dianas moleculares tubulares (Sierra-Camerino et al., 2009).

En función de la región afectada, las lesiones tubulares se clasifican en los siguientes tipos:

- Lesión del túbulo proximal: los túbulos proximales son las estructuras renales más susceptibles al daño por efectuar principalmente la reabsorción isoosmótica y la secreción. Es el lugar donde con más frecuencia actúan los tóxicos, y esto se debe en parte a su acumulación en esta zona de la nefrona. El transporte tubular de aniones o cationes orgánicos, sustancias de bajo peso molecular, péptidos y metales pesados se realiza fundamentalmente en este tramo. El poder nefrotóxico de los xenobióticos depende de la capacidad intrínseca de cada sustancia para reaccionar con las dianas subcelulares o moleculares. Además, las células del túbulo proximal parecen ser más sensibles a las lesiones isquémicas que las del túbulo distal (Rivero-Sánchez et al., 2000).
- Lesiones del asa de Henle y de los túbulos distal y colector: las alteraciones funcionales de estos tramos de la nefrona se manifiestan principalmente por

disminución de la capacidad de concentración, por defectos de acidificación o por ambas cosas. La anfotericina B, el cisplatino y el metoxiflurano producen poliuria resistente a la hormona antidiurética, lo que sugiere que el defecto de concentración tiene lugar en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle o bien en el conducto colector (Rivero-Sánchez et al., 2000).

- Lesión papilar: la toxicidad papilar suele ser consecuencia de tratamientos de larga duración con fármacos tales como los analgésicos y los AINEs. Las concentraciones elevadas de estos tóxicos y la inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras comprometen el flujo sanguíneo de la médula y las papilas renales; y provocan isquemia tisular (Rivero-Sánchez et al., 2000).

1.4.3. Afecciones del intersticio

Normalmente se caracterizan por una inflamación del intersticio (nefritis intersticial aguda). Esto ocurre en casos de alergia a medicamentos, entre otras causas. Tras la administración de algunos xenobióticos se han registrado trastornos renales con oliguria, proteinuria, hematuria y elevación de la tensión arterial que puede llegar al cuadro de DRA. La biopsia, en estos casos, muestra infiltración en el intersticio por linfocitos y plasmocitos, mientras el hemograma suele presentar una eosinofilia indicativa de afectación alérgica (Klaassen y Watkins, 2005).

1.5. **Daño renal agudo post-renal**

Esta forma de DRA es consecuencia de la obstrucción del flujo de orina (Figura 2) debida a un aumento del tamaño de la próstata, a la formación de cálculos, a tumores o a traumatismos de la vejiga y de las vías urinarias. El DRA post-renal es el responsable al menos del 5 % de los casos. Dado que un solo riñón posee la capacidad de depuración suficiente para excretar los productos de desecho, para que se produzca un DRA de causa obstructiva es necesario que exista una obstrucción en la uretra, en ambos uréteres o una obstrucción unilateral en un paciente con un solo riñón.

El mecanismo principal que conduce al DRA post-renal es la hipertensión retrógrada. Esto significa que, por causa de la obstrucción, aumenta la presión en las vías urinarias, la cual es transmitida hacia las zonas más proximales (los túbulos renales y el glomérulo), donde se produce un aumento de la presión hidrostática en el espacio de Bowman, que disminuye el gradiente de presión de filtración y, con ello, la filtración glomerular (Esteller y Cordero, 1998; Rivero-Sánchez et al., 2000).

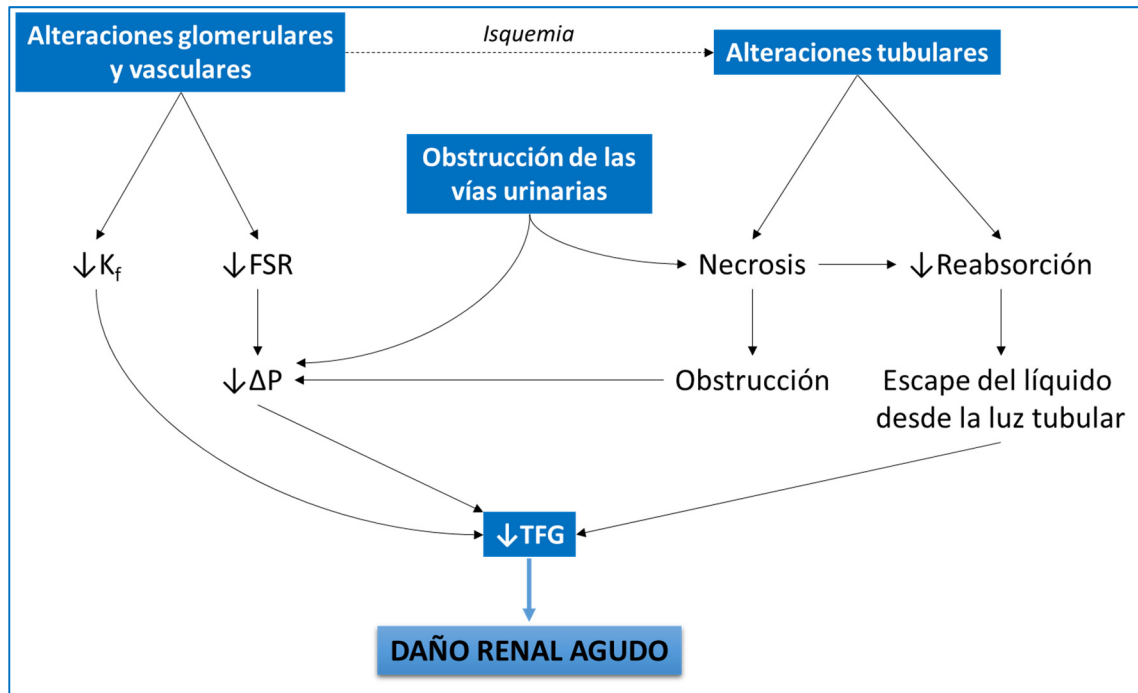


Figura 6. Mecanismos frecuentes que conducen a la disminución del filtrado glomerular durante el daño renal agudo.

FSR: flujo sanguíneo renal; K_f : coeficiente de ultrafiltración; P: presión neta de ultrafiltración; TFG: tasa de filtración glomerular.

Modificado de Rivas-Cabañero et al., 1995.

2. ANTINEOPLÁSICOS PLATINADOS: ASPECTOS FARMACO-TOXICOLÓGICOS GENERALES

Los antineoplásicos platinados son fármacos antitumorales que se caracterizan por incluir en su estructura molecular un núcleo central de platino coordinado con diferentes grupos funcionales. Este grupo de moléculas se ha convertido en un pilar fundamental en la terapia contra el cáncer. De hecho, aproximadamente la mitad de los

pacientes que en la actualidad son sometidos a un tratamiento quimioterapéutico reciben uno de estos agentes (Johnstone et al., 2014).

Los compuestos platinados más utilizados en la práctica clínica son el cisplatino y el carboplatino (Dasari y Tchounwou, 2014). En menor medida, también cabe destacar otros como el oxaliplatino (Markman, 2003) y el nedaplatino (Shimada et al., 2013).

Dentro de este grupo terapéutico, el cisplatino, *cis*-diaminodichloroplatino (II) o *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] (Figura 3) es el fármaco que presenta una mayor efectividad antineoplásica (Karakoc et al., 2015; Pizarro et al., 2014). Molecularmente, está constituido por un núcleo cuadrado de platino que se

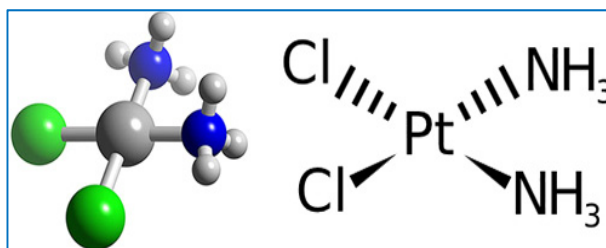


Figura 3. Representación tridimensional (izquierda) y geométrica del cisplatino (derecha).

Fuente: DeRose Lab. University of Oregon, 2017.

encuentra coordinado con dos átomos de cloro y dos grupos amino en posición *cis* (Stereoisomers, 2014). Desde el punto de vista macroscópico, se trata de un polvo cristalino hidrosoluble de color amarillo-naranja con un peso molecular de 300,05 g/mol que resulta estable a temperaturas y presiones ambientales normales (Dasari y Tchounwou, 2014; Pubchem, s.f.).

El cisplatino fue sintetizado por primera vez en 1844 por Michele Peyrone, aunque su capacidad citotóxica no fue descubierta hasta el año 1969 por el biofísico Barnett Rosenberg (Figura 4). A finales de la década de los 70 este compuesto se incorporó

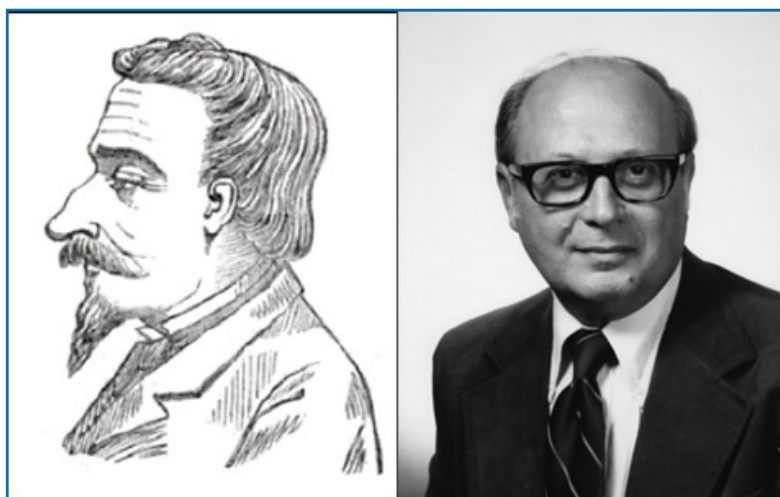


Figura 4. Retrato de Michele Peyrone (1813-1883) (izquierda) y fotografía de Barnett Rosenberg (1926-2009) (derecha). Modificado de Hoeschele, 2014 y Kauffman et al., 2010.

a las terapias oncológicas habituales (Alderden et al., 2006; Dasari y Tchounwou, 2014; Johnstone et al., 2014).

Actualmente, el cisplatino se utiliza en el tratamiento de tumores sólidos, entre los que se encuentran los de cabeza, cuello, pulmón, tracto genitourinario, ovario, endometrio, cérvix y células germinales (Filipski et al., 2008; Liu et al., 2016), tanto en pediatría como en pacientes adultos (Marullo et al., 2013).

Su mecanismo de acción antineoplásica (Figura 5) se inicia cuando el fármaco penetra en el citoplasma de las células tumorales. En este medio, las concentraciones de cloruro son muy bajas, lo cual provoca el desplazamiento de uno o de los dos cloruros unidos al platino por moléculas de agua. Este fenómeno transforma al cisplatino en un compuesto electrófilo con carga positiva altamente afín por los grupos nucleofílicos, lo cual desencadena la posterior unión covalente del fármaco a las posiciones N7 de las bases púricas del ADN, generando aductos con él (Jamieson y Lippard, 1999), tanto dentro de una misma hebra como entre distintas hebras (Eastman, 1987). Estas formaciones provocan la interrupción de los procesos de transcripción y replicación, lo cual conduce

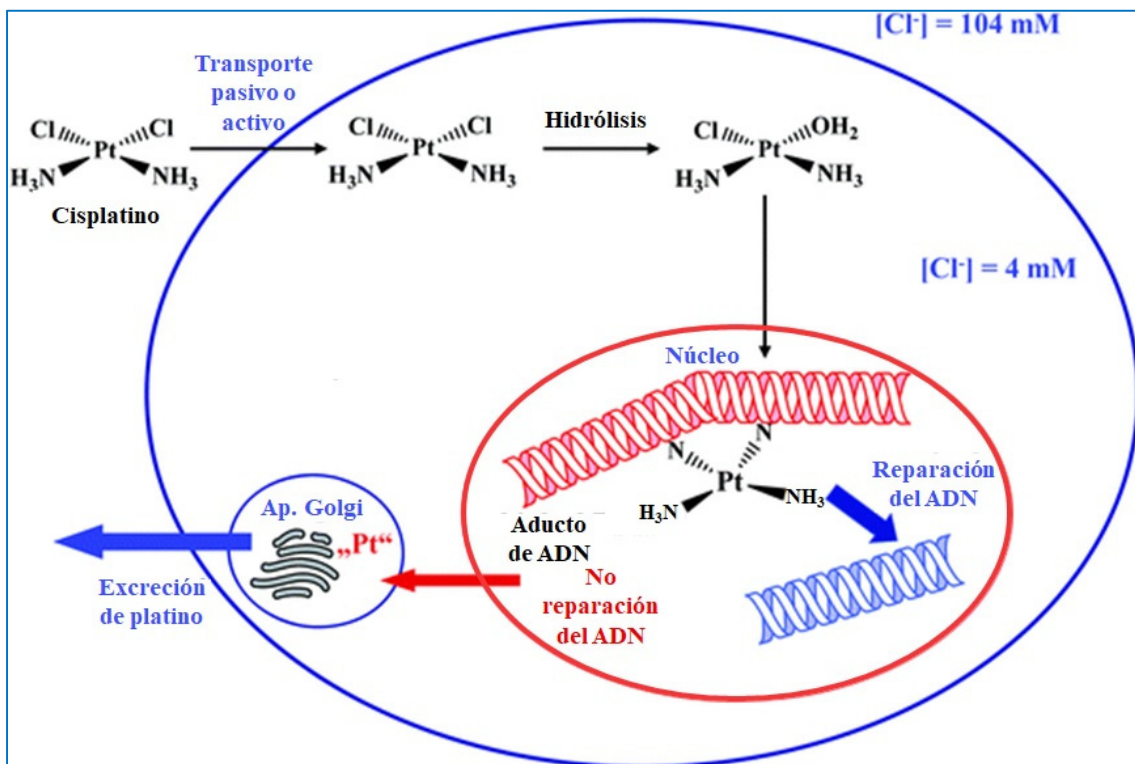


Figura 5. Principal mecanismo de acción antineoplásica del cisplatino.

Ap.: Aparato.

Modificado de Leaders in Pharmaceutical Business Intelligence (LPBI) Group, 2017.

finalmente a la muerte celular (Mello et al., 1995; Roos y Kaina, 2013). Además, se sabe que este fármaco también presenta en menor medida otros mecanismos de acción complementarios, como la inhibición de la síntesis de ARN y la de proteínas (Fernández y Peces, 1985).

Algunos estudios recientes sugieren que la actividad citotóxica del cisplatino podría ser debida también a la lesión del ADN mitocondrial causada por los radicales libres generados por el antineoplásico (Marullo et al., 2013; Wisnovsky et al., 2013).

El carboplatino, o *cis*-diamino-(1,1-ciclobutanodicarboxilato)-platino (II) (Figura 6),

también pertenece a la familia de los compuestos del platino, y es un análogo estructural del cisplatino. Es un polvo cristalino de color blanco con un peso molecular de 373,27 g/mol que, al igual que su análogo, es estable a temperaturas y

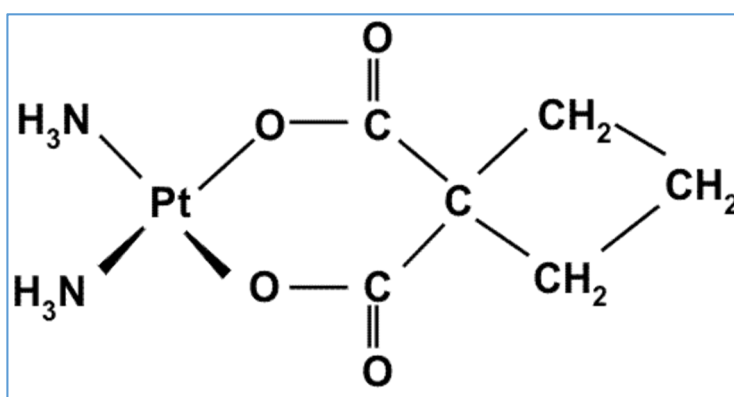


Figura 6. Representación geométrica del carboplatino. Modificado de Oncoprof.net, 2009.

presiones ambientales normales (Pubchem, s.f.). En la actualidad, este compuesto se utiliza en diferentes protocolos, solo o en combinación con otros antineoplásicos en la terapia del cáncer de ovario, testículo, pulmón, cerebro y piel (Myers et al., 2016). Su acción citotóxica comienza tras sufrir una reacción que sustituye su anillo de carbono por dos moléculas de agua, hecho que lo convierte en un compuesto electrofílico cargado positivamente capaz de reaccionar con el ADN, que forma aductos intra e intercatenarios que interrumpen su replicación y, por tanto, conducen a la muerte celular (Reed, 1998).

Uno de los aspectos más discutidos acerca de la diferencia existente entre el cisplatino y el carboplatino es que, a pesar de presentar el mismo mecanismo de acción y de unirse del mismo modo a las cadenas de ADN (los dos cloruros se liberan en el cisplatino; y el grupo ciclobutanocarboxilato en el carboplatino; manteniéndose en ambos casos los dos grupos amino asociados al platino), el efecto citotóxico del cisplatino es superior al

del carboplatino (Natarajan et al., 1999). Concretamente, se ha establecido que cada dosis de cisplatino se corresponde con cuatro dosis de carboplatino en términos de eficacia (Dasari y Tchounwou, 2014), lo cual está relacionado con que el proceso de activación del carboplatino es mucho más lento que el del cisplatino (Go y Adjei, 1999).

A pesar de la gran eficacia que presenta el tratamiento con cisplatino, existe un gran número de efectos tóxicos derivados del mismo, dentro de los cuales predominan la ototoxicidad, la neurotoxicidad, la toxicidad gastrointestinal, la mielosupresión y la nefrotoxicidad (Ito et al., 1998; Rabik y Dolan, 2007; Tsang et al., 2009) (Figura 7).

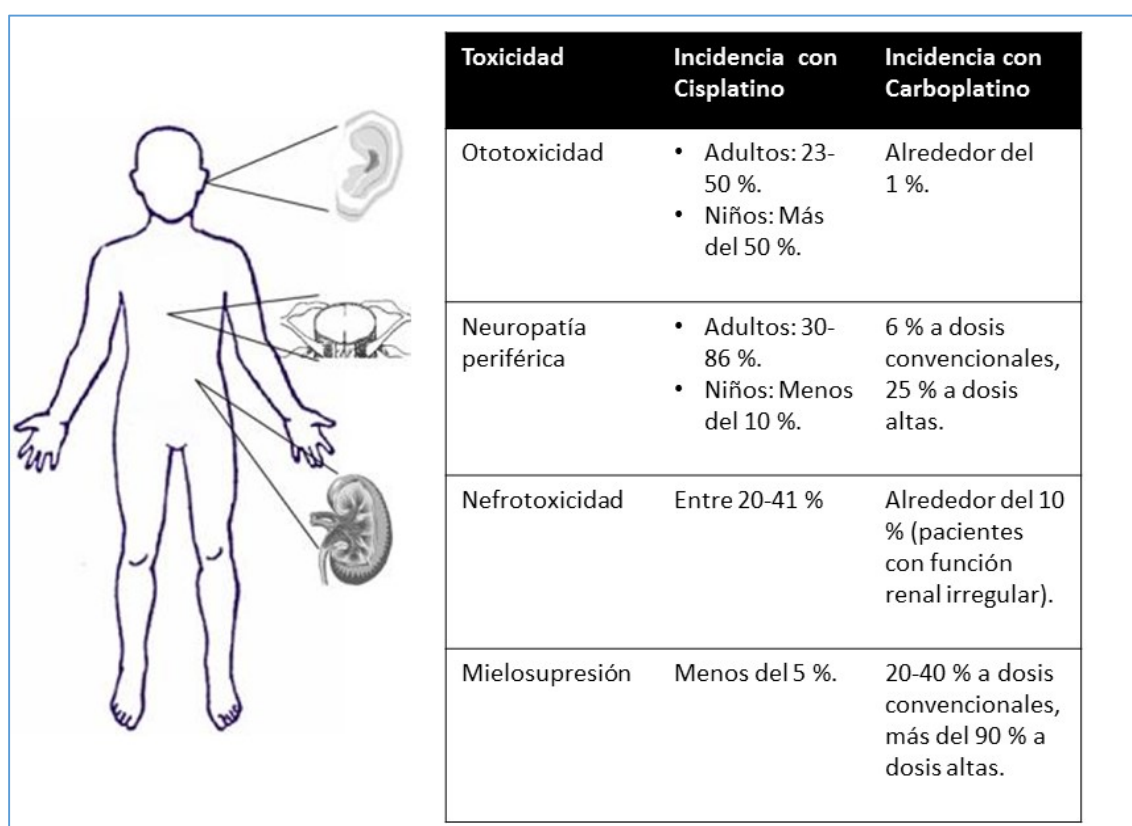


Figura 7. Principales efectos tóxicos derivados del tratamiento con cisplatino y carboplatino. Modificado de Rabik y Dolan, 2007.

Entre todos estos efectos tóxicos, la nefrotoxicidad destaca por ser el principal inconveniente asociado a la terapia con cisplatino, y uno de los problemas más importantes ligados a la del carboplatino. De hecho, la eficacia antitumoral de estas terapias, que es dosis-dependiente, se ve en muchas ocasiones reducida por la administración de dosis poco elevadas que no resulten perjudiciales para el riñón (Ludwig et al., 2004), lo cual reduce su eficacia terapéutica, aumenta notablemente la

duración de estos tratamientos y afecta de manera negativa a la calidad de vida de los pacientes sometidos a ellos.

3. NEFROTOXICIDAD DE LOS ANTINEOPLÁSICOS PLATINADOS

La nefrotoxicidad asociada al tratamiento con antitumorales platinados se manifiesta en un 20-30 % de los pacientes tratados con una única dosis de cisplatino de 50-100 mg/m², en los cuales se desarrolla un síndrome caracterizado por todas o algunas de las siguientes alteraciones: (i) insuficiencia renal que cursa con un aumento de la creatinina y la urea plasmáticas, (ii) descenso del flujo sanguíneo renal, (iii) hipomagnesemia, (iv) hipocalcemia y (v) proteinuria (El-Naga y Mahran, 2016; Han et al., 2016; Oh et al., 2014; Ozkok y Edelstein, 2014). Esta nefrotoxicidad puede ser de tipo agudo o puede cronificarse tras exposiciones prolongadas en el tiempo (Arunkumar et al., 2012).

El carboplatino, por su parte, es menos nefrotóxico que el cisplatino, y causa incrementos significativos de la creatinina sérica en aproximadamente un 10 % de los pacientes que lo reciben. Se ha establecido que los pacientes que reciben dosis diarias mayores a 40 mg/m² de cisplatino o a 1.750 mg/m² de carboplatino presentan un elevado riesgo de sufrir efectos renales adversos (Liu et al., 2014), incluso habiendo sido hidratados correctamente durante su ciclo quimioterápico (Kidera et al., 2014).

Existen numerosos factores de riesgo que incrementan la sensibilidad de los riñones a los efectos de estos agentes, tales como la edad avanzada (Caglar et al., 2002), pertenecer al género femenino, sufrir hipoalbuminemia, fumar (de Jongh et al., 2003) y consumir AINEs (Kidera et al., 2014). También aumenta notablemente el riesgo de daño renal la administración concomitante de otros antineoplásicos, como el paclitaxel (de Jongh et al., 2003). Un estudio realizado por Liu y cols. (2014) también ha atribuido un mayor riesgo de sufrir los efectos tóxicos renales del cisplatino a los individuos que presenten los polimorfismos genéticos ERCC1 118C y TP53 72Arg.

3.1. Mecanismos de nefrotoxicidad

3.1.1. Citotoxicidad directa

El principal mecanismo a través del cual los antineoplásicos platinados son capaces de causar efectos tóxicos sobre el riñón es la citotoxicidad directa, es decir, la muerte celular que se produce como consecuencia de la interacción del propio fármaco con diversos orgánulos y estructuras de la célula. Concretamente, la actividad citotóxica del cisplatino afecta de manera primordial a las células de los túbulos renales (Sancho-Martínez et al., 2012).

Dependiendo de su concentración en el medio intracelular, el cisplatino puede desencadenar la muerte de las células renales mediante necrosis o apoptosis (Jiang et al., 2006). Algunos estudios realizados *in vitro* han relacionado al fenómeno de necrosis celular con altas concentraciones de cisplatino. La apoptosis, sin embargo, parece ser el proceso de muerte celular que se desencadena preferentemente ante concentraciones intracelulares bajas (Lieberthal et al., 1996; Park et al., 2015). La localización tubular de la célula en la que penetra el cisplatino también parece condicionar el proceso de muerte que el fármaco es capaz de desencadenar, siendo más frecuente la necrosis en las células proximales y la apoptosis en las distales (Sancho-Martínez et al., 2012).

a. Distribución y transporte celular:

Una vez que el cisplatino alcanza los vasos sanguíneos que irrigan a los túbulos renales o accede al interior de los mismos mediante filtración glomerular o secreción tubular (Angelen et al., 2013), éste puede penetrar en el interior de las células del túbulo por difusión pasiva o facilitada, o bien mediante transporte activo (Basu y Krishnamurthy, 2010). La estructura de la nefrona más sensible a la captación y acumulación del cisplatino es el segmento S3 del túbulo proximal, aunque el resto de segmentos también son capaces de captarlo en menor medida. El túbulo distal, por ejemplo, puede verse también afectado por la nefrotoxicidad de este compuesto, siendo parcialmente responsable de las alteraciones electrolíticas que sufren los pacientes que reciben el cisplatino (Angelen et al., 2013).

Se ha comprobado que la concentración de cisplatino en las células epiteliales tubulares proximales puede llegar a ser cinco veces superior a la del medio extracelular (Lau, 1999). Actualmente se sabe que el cisplatino utiliza numerosos transportadores de membrana para realizar su influjo y su eflujo celular (Figura 8), tales como el transportador de cobre 1 (Ctr1), el transportador de cobre 2 (Ctr2), las ATPasas tipo P relacionadas con el transporte del cobre ATP7A y ATP7B, el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2), el transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1) (Ciarimboli et al., 2010) y 2-K (MATE2-K) (Sauzay et al., 2016) y el transportador de multirresistencia a fármacos 2 (MDR2) (Harrach y Ciarimboli, 2015).

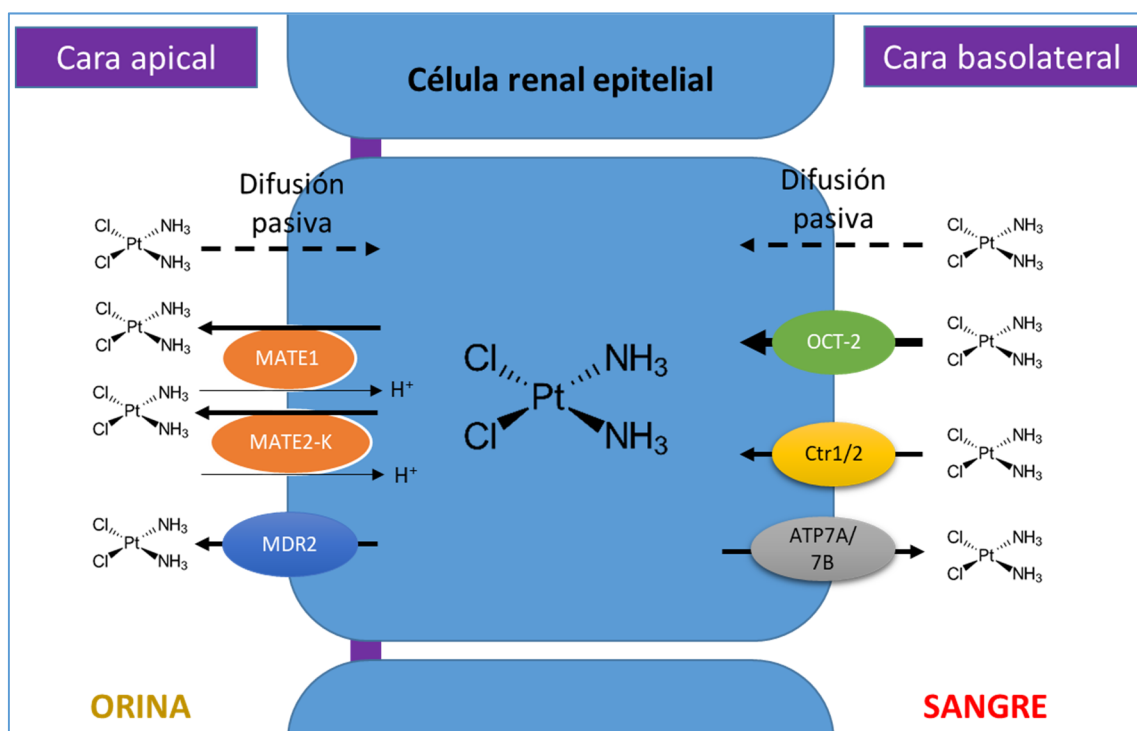


Figura 8. Principales formas de transporte transmembranal utilizadas por el cisplatino.

Dentro de ellos, el transportador OCT2 es el que se expresa en una mayor densidad en la membrana basolateral de las células epiteliales del túbulo proximal renal, y es el principal responsable de la captación, la acumulación y, por tanto, de los efectos tóxicos del cisplatino en el riñón (Ciarimboli et al., 2010; Filipski et al., 2009). Por el contrario, este transportador presenta una afinidad baja por el carboplatino, lo cual justifica en parte la menor nefrotoxicidad que posee este antineoplásico (Vermorken, 2001).

Una vez que el cisplatino ha accedido al interior de la célula, éste es capaz de acumularse en diferentes orgánulos citoplasmáticos, como los lisosomas, las mitocondrias, el aparato de Golgi y el retículo endoplasmático (RE); aunque también puede atravesar la membrana nuclear y alcanzar el ADN (Sancho-Martínez et al., 2012) (Figura 9). La interacción del fármaco con estos orgánulos conducirá a la muerte celular a través de diferentes mecanismos.

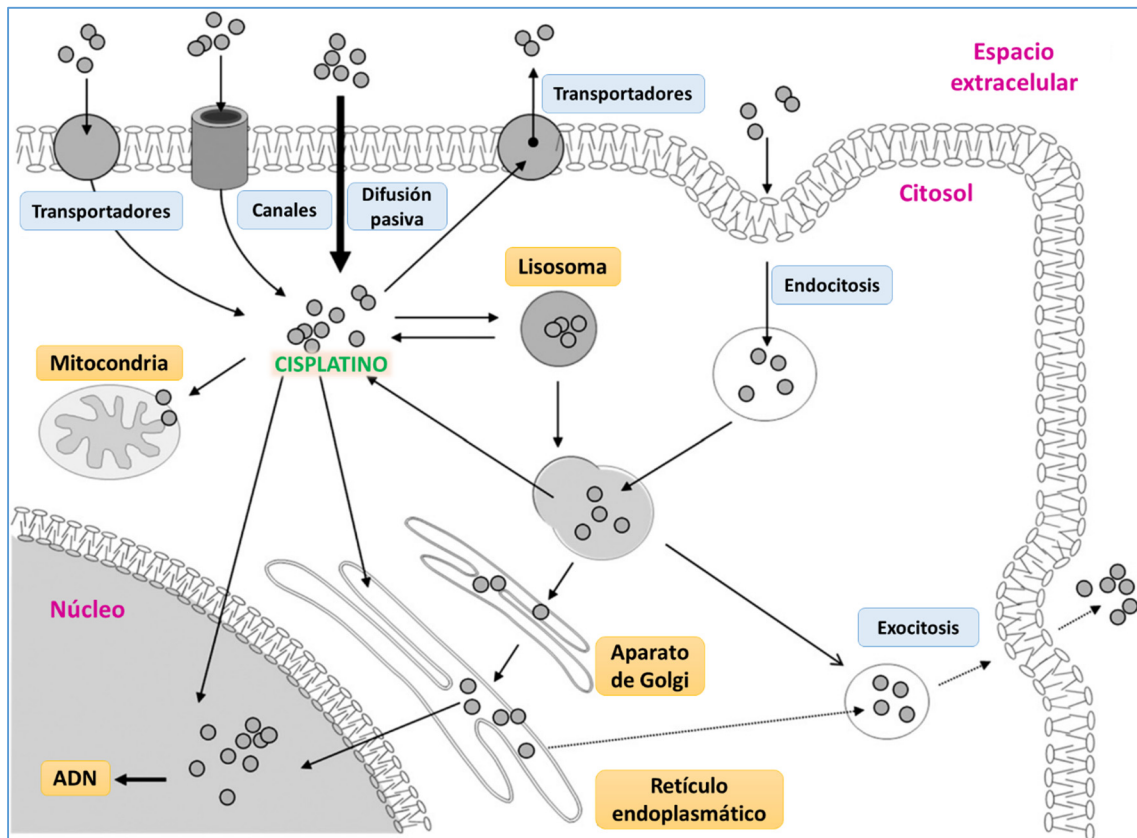


Figura 9. Mecanismos de manejo celular del cisplatino: influjo y eflujo celular y distribución y almacenamiento intracelular. Modificado de Sancho et al., 2012.

b. Daño al ADN nuclear:

Tras alcanzar el núcleo celular, el cisplatino puede causar lesiones en su ADN de forma directa. Tras la pérdida de sus dos grupos cloruro, el cisplatino se transforma en un compuesto electrófilo altamente reactivo capaz de unirse al ADN nuclear formando monoadductos (Furuta et al., 2002), enlaces intracatenarios de tipo 1,2 (que pueden producirse entre dos guaninas o entre una adenosina y una guanina) o de tipo 1,3 (entre

dos guaninas no adyacentes) (Krüger et al., 2015); o intercatenarios entre dos guaninas (Huang et al., 1995) (Figura 10).

Estas formaciones producen una distorsión notoria en la estructura de doble hélice del ADN, lo cual inhibe su transcripción y replicación y conduce a la muerte de la célula (Krüger et al., 2015). Un estudio realizado por Saad y cols. (2009) ha demostrado que las células renales sufren este tipo de daño en su ADN, aunque no todas estas alteraciones resultan irreversibles. La

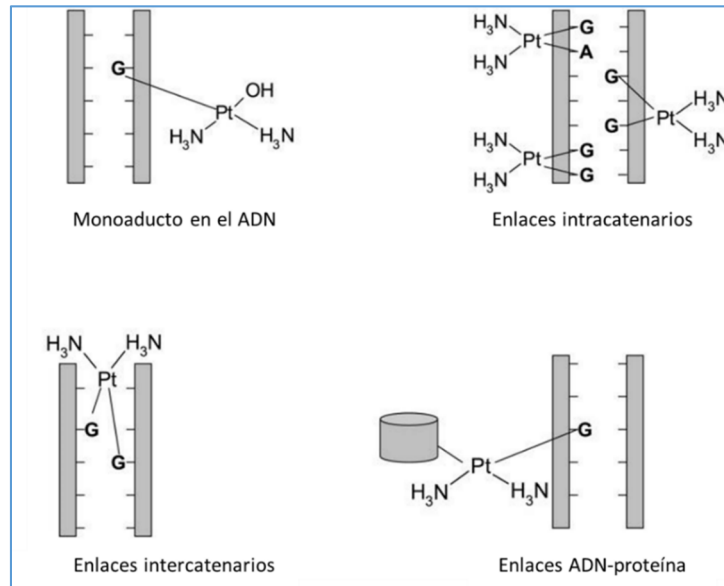


Figura 10. Diferentes tipos de aductos que pueden ser generados por el cisplatino en el ADN. Modificado de Rabik y Dolan, 2007.

La desestructuración del ADN es detectada por proteínas intracelulares que activan los procesos de reparación del mismo, los cuales están asociados asimismo con el fenómeno de resistencia a la terapia con cisplatino (Ferry et al., 2000). El mecanismo más importante de reparación de los aductos de cisplatino es la ruta de reparación por escisión de nucleótidos (Furuta et al., 2002). Esta ruta repara con mucha mayor facilidad los enlaces intracatenarios 1,3 que los de tipo 1,2; lo cual lleva a pensar que estos últimos son los principales responsables de la citotoxicidad del cisplatino (Moggs et al., 1997).

Tras un daño en el ADN nuclear, se activan por un lado puntos de control que retrasan la progresión del ciclo celular para facilitar las tareas de reparación; y por el otro se activan unas rutas de transducción que conducen a la eliminación de las células genéticamente inestables (Basu y Krishnamurthy, 2010):

- Ruta de transducción de la p53 (Figura 11): la generación de roturas en la cadena de ADN causadas por el cisplatino se ha asociado con un aumento temprano de los niveles de la proteína supresora de tumores p53 (Bhatt et al.,

2010; Tishler et al., 1993). La p53 es una proteína que actúa como activador transcripcional de un gran número de genes cuya inducción parece estar relacionada con el bloqueo del ciclo celular (arresto celular) en la fase G1 (Han et al., 1999; Megyesi et al., 1998).

Existe controversia a la hora de determinar qué tipo de célula tubular sufre apoptosis mediada por la vía de la p53. Un estudio realizado recientemente por Zhang y cols. (2014) ha establecido que la p53 sólo participa en el desarrollo de DRA en las células tubulares proximales, y no en el resto; mientras que otro ha comprobado su participación tanto a nivel proximal como distal (Wei et al., 2007).

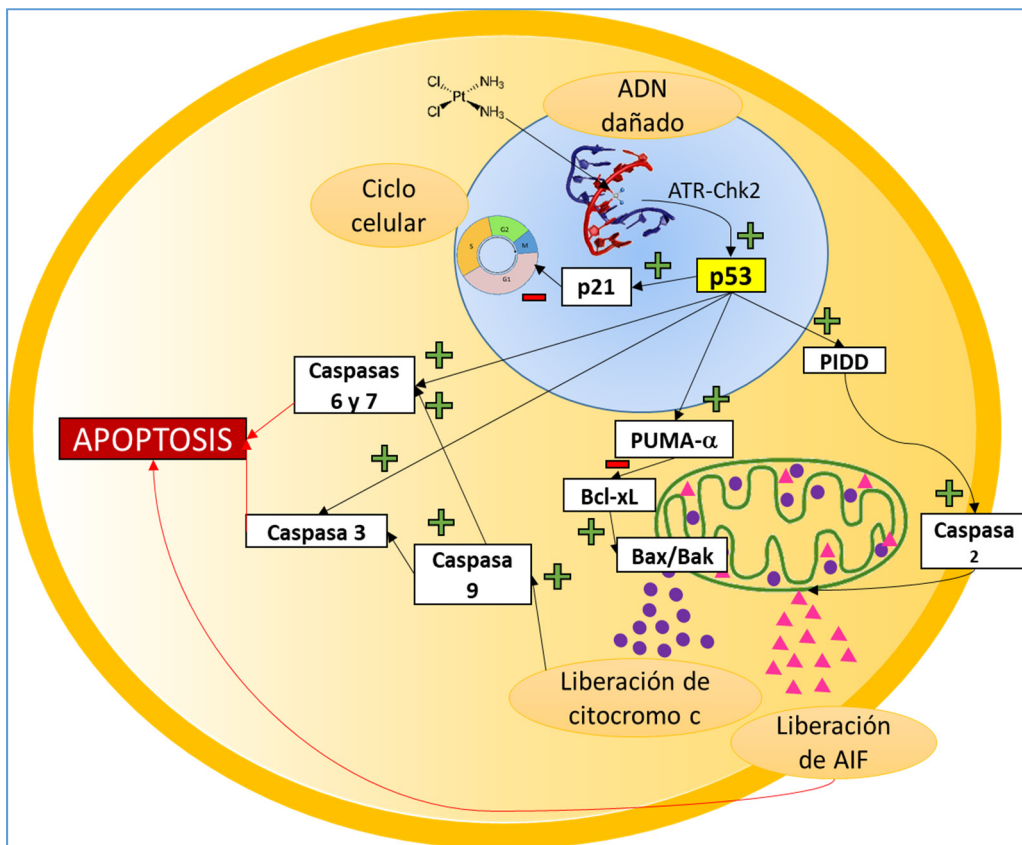


Figura 11. Principales rutas de transducción mediadas por la p53 que se activan tras un daño en el ADN inducido por el cisplatino. AIF: factor inductor de la apoptosis.

- Ruta de transducción de la Abl: la Abl es una proteína con actividad tirosina quinasa que se encuentra tanto en el citoplasma como en el núcleo. Se ha observado que la participación de la Abl nuclear en el proceso de apoptosis celular tras la exposición al cisplatino es tan importante como la de la p53. De

hecho, su función tirosina quinasa y su localización nuclear es necesaria para mantener la expresión de la p53 durante el proceso de apoptosis inducida por el cisplatino (Sridevi et al., 2013). La activación de la Abl también promueve la ruta de la p38-MAPK, la cual induce la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y del ligando Fas; y desencadena el proceso de apoptosis por la vía extrínseca (Sancho-Martínez et al., 2012).

c. Daño al ADN mitocondrial:

El cisplatino no sólo es capaz de afectar al núcleo de las células tubulares renales, sino que además se acumula en las mitocondrias y forma aductos con su ADN (Marullo et al., 2013). Aunque los mecanismos específicos mediante los que el cisplatino altera la función de ese orgánulo no han sido descritos (Santos et al., 2007), se ha propuesto que éste podría afectar a los procesos mitocondriales de respiración y de acumulación de calcio (Gordon y Gattone, 1986). La alteración de la estabilidad estructural mitocondrial llevada a cabo por el cisplatino podría conducir a facilitar la liberación de factores que promuevan la apoptosis celular, como el citocromo c (Brooks et al., 2009; Jiang et al., 2009), que desencadena numerosas alteraciones celulares como la ruptura del citoesqueleto, la condensación de la cromatina y la destrucción nuclear, entre otras (Núñez et al., 2010).

d. Daño al retículo endoplasmático:

El RE es un orgánulo que resulta esencial para controlar la síntesis y el transporte de proteínas, así como para regular el almacenamiento y la homeostasis del calcio intracelular (Görlach et al., 2006). La alteración de los niveles de calcio intracelular y la acumulación en el RE de proteínas desplegadas provoca un trastorno denominado estrés del RE. Se sabe que el cisplatino es capaz de causar este tipo de estrés celular, aunque las causas mediante las que es capaz de provocar este fenómeno en el RE son aún desconocidas (Al-Bahlani et al., 2017; Mandic et al., 2003).

e. Daño lisosomal:

Las alteraciones y los daños lisosomales han demostrado estar relacionados con la muerte celular por apoptosis (Ivanova et al., 2008). El fluido lisosomal contiene proteasas de la familia de las catepsinas, las cuales son capaces tanto de activar la vía proapoptósica mediada por las mitocondrias como de inducir fenómenos proteolíticos masivos en la célula. Se ha comprobado que el cisplatino promueve la apoptosis mediada por la catepsina D aumentando la permeabilidad de la membrana lisosomal (Sancho-Martínez et al., 2012).

f. Daño a la membrana citoplasmática y a otras estructuras celulares:

Muchos de los antineoplásicos cuyo mecanismo de acción antitumoral consiste en dañar el ADN celular tienen capacidad para desencadenar procesos citotóxicos causando trastornos en la membrana celular. El cisplatino altera la membrana citoplasmática formando complejos de coordinación con las proteínas membranales y con los fosfolípidos de carga negativa, como la fosfatidilserina (Sancho-Martínez et al., 2012). Se ha demostrado también que este fármaco reduce la actividad de algunos intercambiadores y canales de membrana, como la Na^+/K^+ ATPasa, esencial para el mantenimiento de la homeostasis electrolítica en la célula (Rebillard et al., 2008). Se han observado también complejos de cisplatino en el citosol y en el núcleo celular, lo cual explica el hecho de que el citoesqueleto y, más específicamente, sus microfilamentos de actina, sean también dianas de este fármaco (Rebillard et al., 2008). Recientemente, se ha atribuido un nuevo mecanismo a través del cual el cisplatino también es capaz de promover la muerte celular interaccionando con el receptor membranal Fas (Maurmann et al., 2015).

g. Estrés oxidativo:

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre la producción de ROS y la de elementos antioxidantes. Varios estudios sugieren que parte de la toxicidad del cisplatino reside en su capacidad para generar ROS (Martins et al., 2008). La principal diana celular sobre la que este fármaco desencadena este proceso es la mitocondria.

Allí, el cisplatino es capaz de aumentar la formación de ROS, posiblemente mediante la disminución de la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial (Sancho-Martínez et al., 2012) y con la inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales (Marullo et al., 2013); aunque también puede interactuar directamente con algunos de los agentes defensivos antioxidantes presentes en la mitocondria. Se ha comprobado que este fármaco puede formar complejos con glutatión, lo cual conduce a la reducción de la concentración de su forma reducida y al aumento de la de su forma oxidada (Santos et al., 2007). Todo este fenómeno desemboca en la acumulación indirecta del radical superóxido, que es uno de los principales ROS responsables del estrés oxidativo promovido por el cisplatino (Figura 12) (Sung et al., 2008). Varios estudios realizados durante las dos últimas décadas han demostrado que este agente también está relacionado con la reducción de la actividad de enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa, la catalasa (Atessahin et al., 2005), la superóxido dismutasa (Nasr y Saleh, 2014), la glutatión reductasa (Somani et al., 2000) y la glutatión S-transferasa (Sahu et al., 2013).

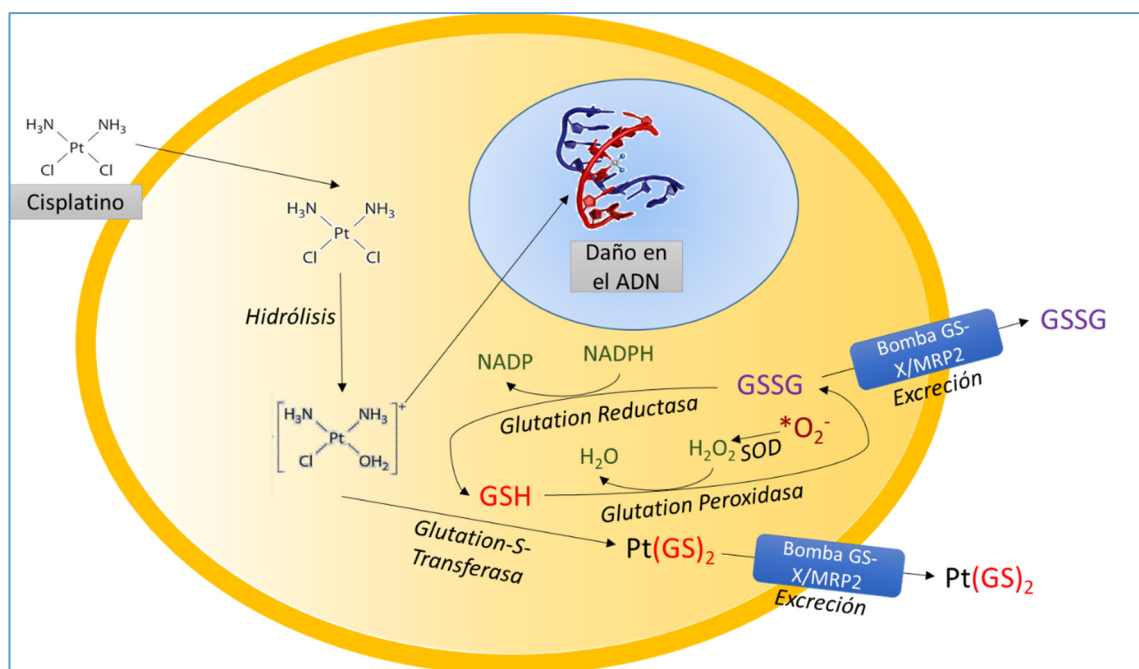


Figura 12. Acción del cisplatino sobre el sistema antioxidante del glutatión. GSH: glutatión reducido; GSSG: glutatión oxidado; Pt(GS)₂: complejo de cisplatino y glutatión; SOD: superóxido dismutasa.

El estrés oxidativo promovido por el cisplatino afecta negativamente a las funciones de varias estructuras celulares. Una de las principales consecuencias de este fenómeno es

la peroxidación lipídica de las membranas celulares, la cual afecta muy negativamente a su integridad (Betteridge, 2000). En las mitocondrias, lugar donde se generan mayoritariamente los ROS, el estrés oxidativo conduce a su permeabilización y a su disfunción también a través de dicho fenómeno (Santos et al., 2007). En los lisosomas, del mismo modo, la acción de los ROS se relaciona con el aumento de la permeabilidad de sus membranas (Boya y Kroemer, 2008).

3.1.2. Inflamación

Otro de los mecanismos a través de los cuales el cisplatino es capaz de causar un daño tóxico renal es la inflamación (Figura 13). Numerosos estudios realizados *in vivo* han demostrado que este agente es capaz de producir infiltración neutrofílica e inducir la liberación de moléculas pro-inflamatorias como TNF- α (Zhang et al., 2007), IL-1 β , IL-18, IL-6 (Faubel et al., 2007), MCP-1 e ICAM-1 (Hamad et al., 2015). Ramesh y Reeves (2002) demostraron en ratones deficientes en TNF- α que la liberación de esta molécula era crucial para activar el resto de citoquinas y quimiocinas implicadas en el proceso nefrotóxico inducido por el cisplatino. Estos autores comprobaron que la administración de una dosis nefrotóxica de cisplatino en ratones normales desencadenaba un DRA y elevaba significativamente los niveles de TNF- α y de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, algo que no se observaba en los ratones deficientes en TNF- α , que mostraron resistencia a

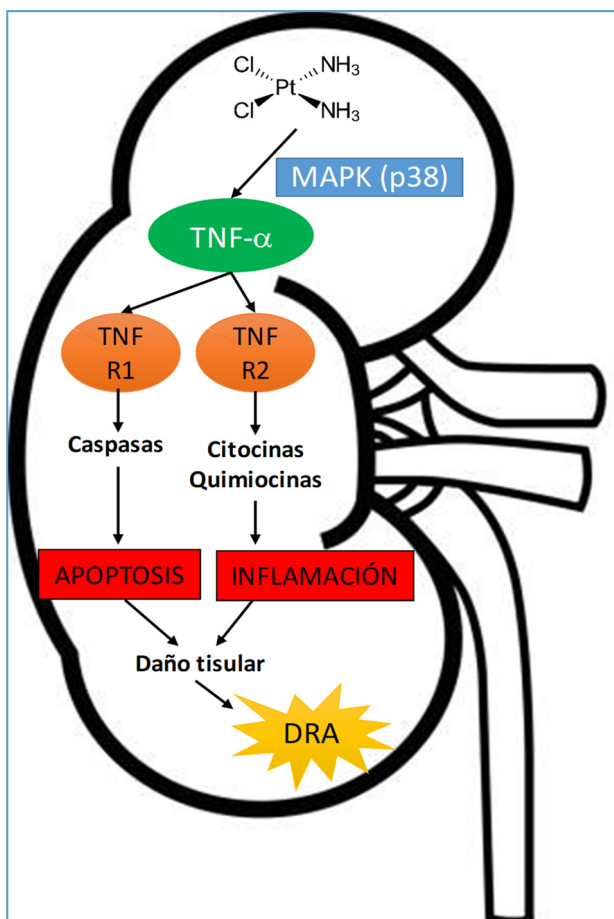


Figura 13. Mecanismo de inflamación renal causada por el cisplatino.

DRA: daño renal agudo; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; TNFR1 y TNFR2: receptores 1 y 2 del TNF- α .

Modificado de Dong y Atherton, 2007.

la nefrotoxicidad. Por otra parte, también demostraron que la administración de inhibidores de TNF- α , como los salicilatos, protegían frente a la nefrotoxicidad, constatando el papel clave de este mediador en el proceso inflamatorio inducido por el cisplatino (Ramesh y Reeves, 2004). Además, un estudio realizado posteriormente ha establecido que el TNF- α tiene la capacidad de promover la ruta proapoptósica mediada por caspasas cuando se une a su receptor TNFR1 (Dong y Atherton, 2007).

La IL-6 también parece desempeñar un papel importante en el proceso inflamatorio inducido por el cisplatino, ya que sus niveles de expresión son directamente proporcionales al grado de DRA que se desarrolla después de la exposición al antineoplásico. Este hecho podría convertir a esta molécula en un importante biomarcador de daño temprano (Dennen et al., 2010).

3.1.3. Efectos sobre la vasculatura renal

El cisplatino, además de inducir la muerte de las células renales tubulares, puede causar efectos tóxicos directos sobre las células de los endotelios vasculares (Ozkok y Edelstein, 2014). En un estudio de Lu y cols. (2008) se observó que la administración de dosis tóxicas de cisplatino en ratones aumentaba los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand, una molécula sintetizada por las células endoteliales cuyo incremento en sangre es indicativo de muerte endotelial.

Este agente antitumoral es capaz de desencadenar una vasoconstricción renal como consecuencia de la disfunción endotelial y de las modificaciones que provoca en la regulación vascular (Winston y Safirstein, 1985). Esta vasoconstricción se traduce en una reducción del flujo sanguíneo renal y en un aumento de la resistencia de los vasos del riñón que genera, por un lado, una reducción en la tasa de filtración glomerular (Luke et al., 1992; Sanchez-Gonzalez et al., 2011a) y por otro, un daño renal de tipo isquémico (Pabla y Dong, 2008). Se ha propuesto la hipótesis de que estas alteraciones hemodinámicas provocadas por el cisplatino puedan deberse a un aumento del calcio citosólico en las células de las arteriolas glomerulares o a una reducción de la actividad de la ciclooxigenasa 2 y de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (Ozkok y Edelstein, 2014).

En la **Figura 14** se presentan, a modo de resumen, los principales mecanismos promovidos por el cisplatino que conducen a la muerte celular en el riñón.

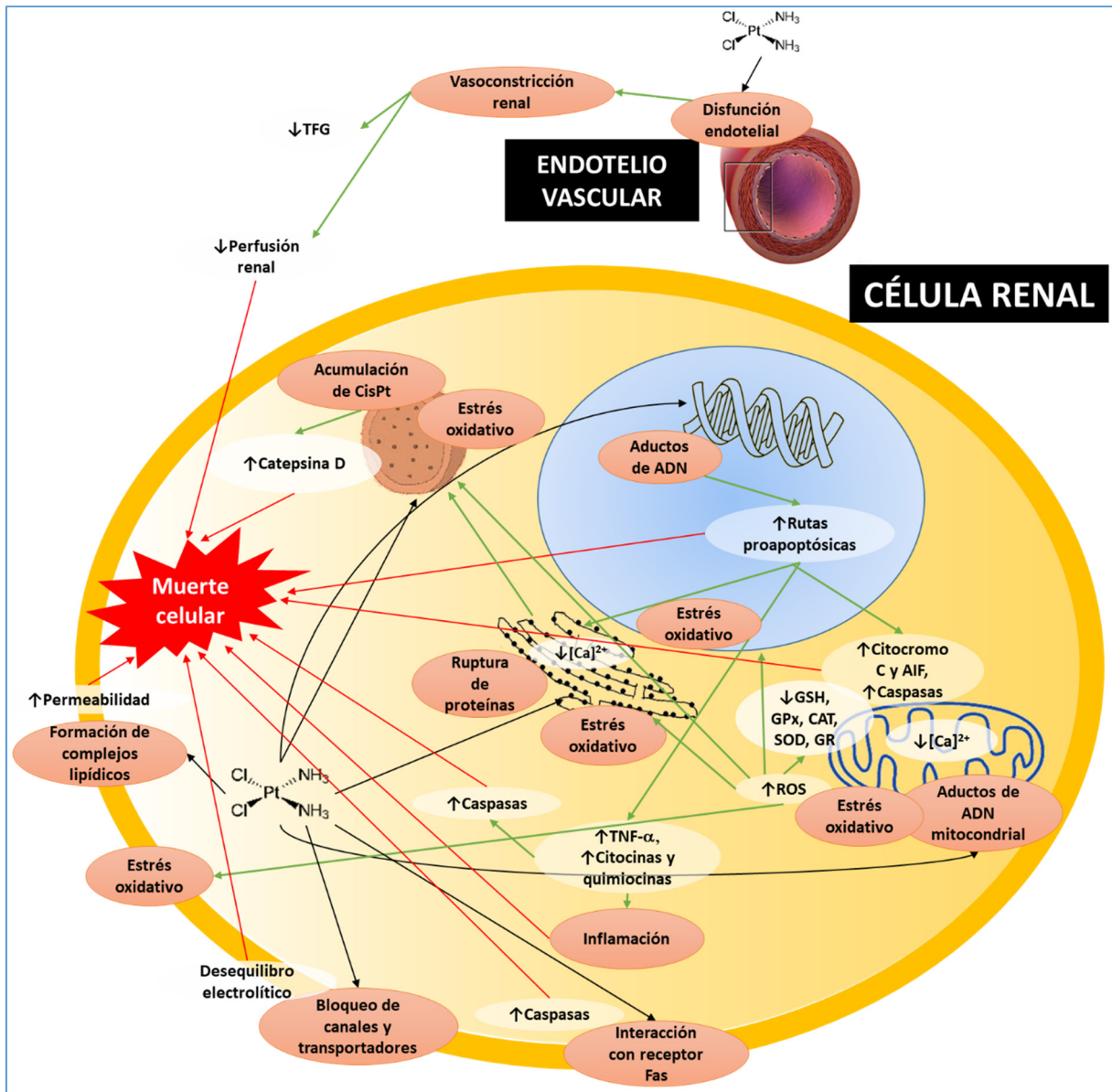


Figura 14. Principales mecanismos desencadenados por el cisplatino que conducen a la muerte de la célula renal.

AIF: factor inductor de la apoptosis; CAT: catalasa; CisPt: cisplatino; GPx: glutatión peroxidasa; GR: glutatión reductasa; GSH: glutatión reducido; ROS: especies reactivas de oxígeno; SOD: superóxido dismutasa; TFG: tasa de filtración glomerular; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

3.2. Principales manifestaciones clínicas

3.2.1. Síndrome de pérdida renal de magnesio

El cisplatino es capaz de causar hipomagnesemia de forma dosis-dependiente (Lam y Adelstein, 1986) incluso en dosificaciones bajas (Mach et al., 2017) como consecuencia, en ocasiones, de una pérdida renal de magnesio (Schilsky y Anderson, 1979) debida a una disfunción de los mecanismos de reabsorción del asa de Henle y del túbulo distal (Bashir et al., 2007), así como a un descenso en la absorción intestinal del mismo (Mavichak et al., 1985). Esta hipomagnesemia desemboca en síntomas como debilidad, fatiga, trastornos gastrointestinales, calambres musculares y arritmias. Algunos estudios clínicos realizados sugieren que este efecto adverso se produce en aproximadamente el 20-50 % de los pacientes tratados con cisplatino (Mashhadi et al., 2013; Yamamoto et al., 2017), aunque otras revisiones bibliográficas indican que puede llegar a suceder en un 90 % (Lajer y Daugaard, 1999). Se han notificado casos de pacientes en los que la hipomagnesemia se vuelve crónica e irreversible, incluso habiendo pasado varios años sin que el paciente se exponga al antineoplásico (Markmann et al., 1991; Vermeulen et al., 2017). Este trastorno también se ha observado en tratamientos con otros fármacos platinados, como el carboplatino (Velimirovic et al., 2017). Un estudio realizado por Bell y cols. (1985) sugiere que este fenómeno puede deberse a un manejo tubular inadecuado de este elemento. Debido a esto, se hace de extrema importancia proporcionar al paciente suplementos de magnesio durante su terapia con este antineoplásico (Evans et al., 1995), el cual debe ser administrado en perfusión acompañado con volúmenes elevados de agua (Oka et al., 2014), debido a que esta vía resulta más efectiva y más segura, pues la suplementación por vía oral ha sido la responsable de causar emesis y diarrea en estudios clínicos (Martin et al., 1992). Otro agente que también se ha empleado para prevenir esta alteración con resultados favorables es el tiosulfato sódico, un agente capaz de neutralizar la actividad del cisplatino cuando éste llega al riñón sin afectar a las moléculas de fármaco que aún se encuentran en el plasma y que son las responsables de sus efectos antitumorales (Markman et al., 1986; Pfeifle et al., 1985; Wong et al., 1988).

En ocasiones, la pérdida de magnesio puede verse acompañada por un descenso en los niveles sanguíneos de calcio (hipocalcemia), lo cual afecta al metabolismo óseo, reduciendo la integridad de los huesos (Goren, 2003).

3.2.2. Síndrome de pérdida renal de sal

Aunque no es una de las principales alteraciones observadas en los pacientes que reciben cisplatino, se han notificado algunos casos de síndrome de pérdida renal de sal (SPRS) (23 casos desde 1984) (Cortina et al., 2016). Cursa con poliuria, hipovolemia e hiponatremia como consecuencia de un defecto en la reabsorción de agua y sodio a nivel proximal (Hamdi et al., 2010), lo cual en numerosas ocasiones causa hipotensión ortostática y alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Hutchison et al., 1988). En muchos casos esta alteración se confunde con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), sin embargo, las medidas que se aplican para tratarlo no logran reducir la natriuresis ni la hiponatremia, sino que las pueden aumentar, y por tanto, empeorar (Iyer et al., 2003; Matsumura et al., 2012). La principal diferencia entre ambas enfermedades se encuentra en que en el SPRS se produce una elevada eliminación urinaria de sodio, lo cual no se manifiesta en el SIADH (Cao et al., 2002). Se ha comprobado, además, que la secreción de hormona antidiurética y de aldosterona como consecuencia del descenso de la volemia y de sal en pacientes con SPRS se lleva a cabo con total normalidad (Hamdi et al., 2010). Esta alteración se manifiesta tanto en pacientes pediátricos (Cortina et al., 2016) como en adultos (Yasuhara et al., 2015); y en intervalos de dosis de cisplatino muy variables (200-600 mg/m²) (Hamdi et al., 2010). El tratamiento de este trastorno requiere la rehidratación del paciente y la suplementación de sales (Fujikawa et al., 2015).

3.2.3. Síndrome renal de Fanconi

El síndrome de Fanconi es una tubulopatía proximal (Gupta et al., 2014) producida principalmente por el cisplatino, la ifosfamida, el tenofovir, el valproato sódico y los antibióticos aminoglucósidos (Hall et al., 2014; Perazella, 2012), y que se desarrolla por un defecto en los sistemas de transporte y reabsorción que produce poliuria, glucosuria, aminoaciduria, proteinuria, calciuria, fosfaturia (Sener et al., 2004), acidosis metabólica,

hipouricemia e hipopotasemia. Como consecuencia de estas pérdidas se desencadenan alteraciones como la desmineralización de los huesos y la osteomalacia, que pueden cursar con dolor, debilidad muscular y fracturas óseas (Hall et al., 2014).

3.2.4. Diabetes insípida nefrogénica

La diabetes insípida neurógena se caracteriza por una ausencia de la hormona antidiurética, lo cual imposibilita la concentración de la orina causando hipernatremia y poliuria (Maghnie et al., 2000). En el caso de la diabetes insípida de tipo nefrogénico, ésta surge debido a la resistencia de los túbulos renales a la acción de la vasopresina, bien por un defecto en su receptor o bien por una alteración en el transporte tubular de agua mediado por las acuaporinas 2 causada por un xenobiótico, como el cisplatino (Saborio et al., 2000). Hasta la fecha, su aparición sólo ha sido asociado con el tratamiento con cisplatino en casos clínicos aislados (Afzal et al., 2015)

3.2.5. Necrosis tubular aguda con degeneración quística

El cisplatino causa necrosis tubular aguda (Ozkok y Edelstein, 2014), que en ocasiones conduce al desarrollo de un proceso de degeneración quística tubular probablemente asociado con un error en el mecanismo de reparación de dicha degradación tubular (Leonard et al., 1994). Al igual que en el caso de la diabetes insípida nefrogénica, este fenómeno se ha relacionado con el tratamiento con cisplatino en muy pocos casos (Gohel y Norfolk, 2014).

3.2.6. Alteración de la filtración glomerular

Las alteraciones sobre la función glomerular causadas por el cisplatino se caracterizan por una caída transitoria o persistente de la TFG, una elevación de las concentraciones plasmáticas de creatinina y eventualmente por una insuficiencia renal no oligúrica (Prada et al., 2011). Aunque habitualmente se ha considerado que los trastornos producidos por este fármaco sobre la función renal derivan mayoritariamente de sus efectos tóxicos sobre las estructuras tubulares, los resultados procedentes de algunos estudios indican que este fármaco podría ser capaz de afectar también de manera

directa a la estructura glomerular. Algunos de estos estudios han concluido que el principal mecanismo que estaría involucrado en el descenso de la TFG promovido por el cisplatino es la vasoconstricción de las arteriolas renales (Miura et al., 1987). Sin embargo, otros han detectado cambios histológicos en el glomérulo, así como la aparición de proteinuria de origen glomerular tras un tratamiento con este antineoplásico (Daugaard et al., 1988; Robbins et al., 1990). Aunque los mecanismos a través de los que el cisplatino sería capaz de promover un daño directo en el glomérulo y, por consiguiente, una reducción de la TFG, son aún desconocidos, se han propuesto a la vasoconstricción, al desacoplamiento de la membrana basal glomerular y a la acción del sistema renina-angiotensina como algunos de los más posibles (Goldstein, 1994).

3.2.7. Fibrosis tubulointersticial

La fibrosis renal se caracteriza por la acumulación de matriz extracelular (generalmente compuesta por colágeno), lo cual conduce a una reducción de la función renal como consecuencia de la sustitución del tejido normal por tejido cicatrizal (Hewitson, 2009). El cisplatino es capaz de causar en el riñón tanto glomeruloesclerosis como fibrosis tubulointersticial (Yu et al., 2016). La fibrosis tubulointersticial es la principal alteración asociada a la insuficiencia renal crónica que se produce tras exposiciones prolongadas al cisplatino (Yuasa et al., 2014), incluso a dosis bajas (Sharp et al., 2016), y que está asociada con un deterioro irreversible de la función renal (Nangaku, 2004). La fibrosis tubulointersticial causa un defecto en la difusión del oxígeno hacia el tejido renal que finalmente conduce al desarrollo de una insuficiencia renal crónica (Katagiri et al., 2016).

La aparición de este tipo de fibrosis se ha relacionado con el hecho de que, tras desarrollarse un DRA inducido por el cisplatino, se desencadena una respuesta celular proinflamatoria en los túbulos que va acompañada de producción de citocinas, filtración de albúmina y de proteínas del complemento. En estas circunstancias, se ha comprobado que las células tubulares secretan además factores pro-fibróticos como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el cual promueve la acumulación de fibroblastos y la deposición intersticial de colágeno (Katagiri et al., 2016).

En la **Figura 15** se presenta la etiología de las principales alteraciones renales que surgen como consecuencia del tratamiento con cisplatino.

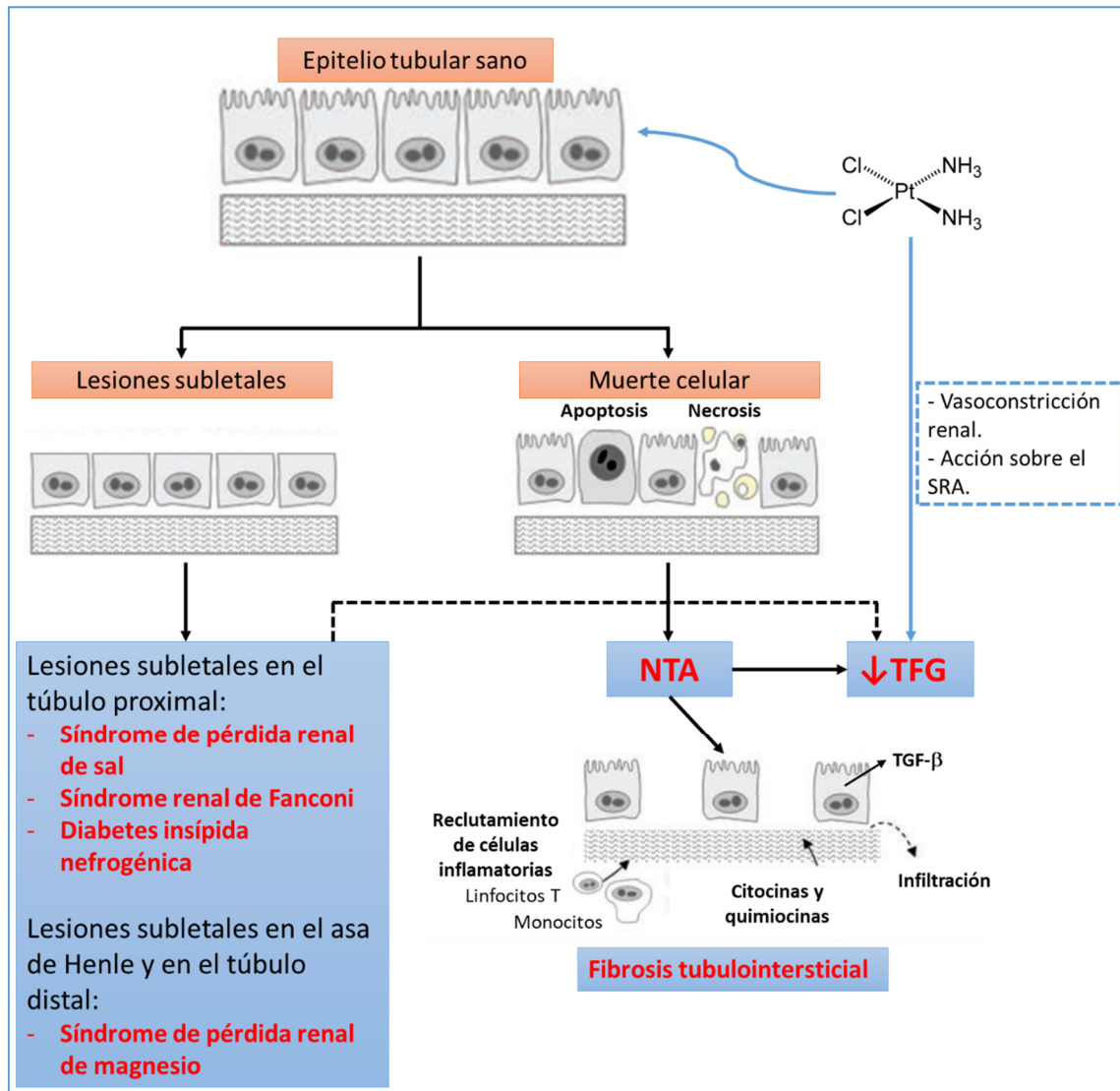


Figura 15. Etiología de las principales alteraciones renales que surgen como consecuencia del tratamiento con cisplatino.

NTA: necrosis tubular aguda; SRA: sistema renina-angiotensina; TFG: tasa de filtración glomerular; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta.

Modificado de Sánchez-González et al., 2011b.

4. DIAGNÓSTICO DEL DAÑO RENAL PRODUCIDO POR LOS ANTINEOPLÁSICOS PLATINADOS

4.1. Métodos de diagnóstico empleados en la práctica clínica

En la actualidad, existen diversos procedimientos utilizados en el ámbito médico para

evaluar el DRA, que comprenden desde sencillos análisis cualitativos y ensayos bioquímicos hasta estudios anatómo-patológicos más complejos.

4.1.1. Evaluación de la filtración glomerular

En la práctica clínica, los marcadores que se utilizan hoy en día para evaluar la alteración de la filtración glomerular debida a un DRA producido por los antineoplásicos platinados son:

- Creatinina plasmática: la creatinina es un compuesto aminoacídico derivado principalmente del metabolismo del músculo esquelético y de la ingesta de carne. Su peso molecular es de 113 Da, y es liberada al plasma a un ritmo relativamente constante, tras lo cual, se filtra en el glomérulo, se secreta en menor medida en el túbulo proximal y no es posteriormente reabsorbida ni metabolizada por el riñón (Bagshaw y Bellomo, 2007; Ciarimboli et al., 2012). Por ello, los niveles de este compuesto en suero se utilizan en el ámbito médico para estimar la TFG, de tal modo que un aumento en los valores plasmáticos de creatinina reflejaría una disminución en dicha tasa (Beddhu et al., 2003). En la actualidad, las clasificaciones de daño renal, tanto agudas como crónicas, se basan en el valor de creatinina plasmática.

En el caso del DRA inducido por los antineoplásicos platinados, el aumento en los niveles de creatinina plasmática no se observa hasta pasados varios días o incluso una semana tras la administración del antitumoral (Drugs.com, 2017; Miller et al., 2010).

- Tasa de filtración glomerular: la TFG de un individuo se puede estimar mediante el uso de fórmulas matemáticas que toman como base los valores de la concentración plasmática de creatinina, pero los corrigen con ciertos datos antropométricos de los pacientes, como la edad, el sexo y el peso (Sirota et al., 2011).

Actualmente se emplean diferentes fórmulas o ecuaciones en función de la población evaluada. Las más utilizadas son (Herget-Rosenthal et al., 2007; Levey et al., 1999):

- La ecuación MDRD-IDMS (del inglés “Modification of Diet in Renal Disease”).
- La ecuación CKD-EPI (del inglés “Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration”), que se estimó a partir de datos obtenidos en una población con valores de filtración glomerular más elevados y métodos de creatinina estandarizados. Esta ecuación presenta una mejor exactitud que la MDRD.
- La ecuación de Cockcroft y Gault, que estima la TFG en base al aclaramiento de creatinina (CL_{cr}) en adultos.
- La fórmula Schwartz, en niños.

El uso de estas ecuaciones está limitado. Solamente deben utilizarse en pacientes que presenten una función renal alterada de manera estable o crónica.

Resulta largo y tedioso determinar con precisión el grado de alteración de la filtración glomerular desarrollado. Por ello, en los últimos 15 años se han establecido diferentes criterios para poder realizar esta estimación basados en la experiencia clínica: el criterio RIFLE (2004), el criterio AKIN (2007) y el criterio KDIGO (2012) (Tabla 1).

Clasificación	Estadio	Criterio basado en creatinina	Criterio basado en la TFG
RIFLE	R (Risk)	$\uparrow \geq 1,5 \times$ (mg/dL) en 7 días	$\downarrow \geq 25 \%$ en 7 días
	I (Injury)	$\uparrow \geq 2 \times$ (mg/dL) en 7 días	$\downarrow \geq 50 \%$ en 7 días
	F (Failure)	$\uparrow 200 \%$ ó > 4 mg/dL en 7 días	$\downarrow \geq 100 \%$ en 7 días
	L (Loss)	Daño persistente durante 4 o más semanas	
	E (End stage)	Daño persistente durante 3 o más meses	
AKIN	1	$\uparrow \geq 0,3$ mg/dL ó $\uparrow 150-200 \%$ en 48 horas	
	2	$\uparrow 200-300 \%$ en 48 horas	
	3	$\uparrow \geq 300 \%$ ó $\geq 4,0$ mg/dL con un incremento agudo de 0,5 mg/dL en 48 horas o inicio de diálisis	

Tabla 1. Clasificación del daño renal agudo de acuerdo con los criterios RIFLE, AKIN y KDIGO. TFG: tasa de filtración glomerular. Modificado de Machado et al., 2014.

Clasificación	Estadio	Criterio basado en creatinina	Criterio basado en la TFG
KDIGO	1	↑ 1,5-1,9 x (mg/dL) en 7 días ↑ ≥ 0,3 mg/dL en 48 horas	
	2	↑ 2-2,9 x (mg/dL) en 7 días	
	3	↑ 3 x (mg/dL) en 7 días ó ≥ 4,0 mg/dL o inicio de diálisis	

Tabla 1 (continuación).

TFG: tasa de filtración glomerular.

En el caso de la terapia con cisplatino, es bastante común que se produzca una reducción del 20-40 % de la TFG tras la administración de una dosis de este compuesto (Prada et al., 2011).

- Urea plasmática: la urea es un metabolito que deriva de las proteínas de la dieta y del recambio de las proteínas tisulares. Se trata de una molécula pequeña (60 Da) con capacidad para distribuirse por toda el agua corporal (Hosten, 1990). Su utilidad clínica para evaluar la filtración glomerular es menor que la de la creatinina, pues sus niveles son dependientes también de otros factores (el contenido proteico de la dieta, la rotura de tejidos, el desarrollo de hemorragias gastrointestinales, la terapia con corticosteroides y las patologías hepáticas pueden influir notablemente en los niveles plasmáticos de esta molécula). Además, alrededor del 40-50 % de la urea filtrada puede ser reabsorbida a nivel tubular (Traynor et al., 2006), por lo que su utilidad como biomarcador de filtración glomerular es muy limitada.

Al igual que sucede con la creatinina, los niveles de urea plasmática no experimentan un aumento significativo hasta pasados varios días tras la administración de un antineoplásico platinado (Miller et al., 2010).

4.1.2. Evaluación de la función tubular

- Electrolitos sanguíneos: debido a que los antineoplásicos platinados tienen la particularidad de provocar numerosos trastornos en los sistemas de transporte

del túbulo proximal y distal, su administración puede conducir a que se produzcan graves defectos en los mecanismos de reabsorción de electrolitos, como el magnesio, el calcio y el potasio, pudiendo ser éstos eliminados masivamente a través de la orina. Este fenómeno se produce en más del 30 % de los pacientes que reciben un tratamiento con cisplatino. También es remarcable la reducción que experimentan los niveles sanguíneos de sodio y fosfato. Se recomienda, por tanto, realizar análisis sanguíneos periódicos complementarios a los de creatinina y urea plasmáticas para detectar hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia y hipofosfatemia (Chemocare, 2016; Oronsky et al., 2017; Prada et al., 2011). Es importante tener en cuenta, además, que los niveles de magnesio en sangre pueden mantenerse anormalmente bajos durante los 20 meses posteriores a la suspensión del agente antineoplásico (Blachley y Hill, 1981).

- Biomarcadores urinarios: La lesión tubular puede ser detectada también mediante la evaluación de una serie de compuestos presentes en la orina, como proteínas, glucosa y electrolitos:
 - Altos niveles de glucosa en la orina, o glucosuria, cuando la concentración plasmática es normal, pueden estar relacionados con defectos en la reabsorción de los azúcares en el túbulo proximal producidos por un antineoplásico platinado (Prada et al., 2011).
 - La presencia de proteínas en la orina, o proteinuria, puede estar ligada al desarrollo de alteraciones tubulares que impidan la reabsorción de las proteínas a lo largo de la nefrona. Este es el caso del DRA provocado por los agentes platinados (Cohen y Lemann, 1991; Prada et al., 2011). La proteinuria también se puede producir cuando la permeabilidad de la barrera de filtración está afectada, lo cual permite el paso de dichas proteínas a la orina primaria. Es importante tener en cuenta que la excreción urinaria de proteínas de elevado peso molecular, como la albúmina, sugiere la existencia de lesiones glomerulares, mientras que la detección de proteínas de bajo peso molecular, como la β -2-microglobulina, debe hacer sospechar la presencia de una lesión en el túbulo proximal (Medscape, 2017). La detección de determinadas

proteínas en orina, como la N-acetil- β -D-glucosaminidasa (NAG), la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y la molécula de daño renal 1 (KIM-1), es indicativa de un daño tubular temprano (esto se detallará en profundidad en el punto 4.2.).

- Altos niveles de magnesio, potasio y sodio en la orina pueden ser indicativos del desarrollo de un DRA promovido por antineoplásicos platinados como consecuencia del defecto que éstos provocan en su reabsorción tubular (Blachley y Hill, 1981; Oronsky et al., 2017).

- En ocasiones, el aumento del volumen excretado de orina (poliuria) también es indicativo de algunos de los síndromes que causa el cisplatino (SPRS y síndrome de Fanconi, principalmente).

4.1.3. Análisis del sedimento urinario

El análisis del sedimento urinario es una de las pruebas de laboratorio más solicitada para el estudio y la valoración de pacientes con alteraciones renales (Baños-Laredo et al., 2010). En el ámbito del diagnóstico del DRA, la evaluación de este tipo de muestra resulta de gran utilidad para establecer la etiología del mismo (pre-renal, renal o post-renal). Por ejemplo, la ausencia de células y la presencia de cilindros hialinos en el sedimento son indicativas de un DRA pre-renal, mientras que la identificación de células epiteliales y cilindros granulosos y pigmentados suele estar relacionada con un DRA debido a una necrosis tubular (por ejemplo, en el caso de una lesión renal inducida por antineoplásicos platinados) (Cozar-Carrasco et al., 2009).

4.1.4. Estudio histopatológico del riñón

La realización de un estudio histopatológico renal resulta muy útil para identificar la localización, la naturaleza y el grado de la lesión desarrollada. Sin embargo, su uso está muy restringido por la dificultad que entraña la obtención de muestras tisulares mediante biopsia (Cozar-Carrasco et al., 2009). La mera observación de una preparación de tejido renal, debidamente procesada y teñida (normalmente con hematoxilina y eosina) proporciona una idea de las estructuras más afectadas (Universidad de Vigo, 2017).

Los cambios histológicos producidos tras un DRA inducido por cisplatino se observan habitualmente en la parte contorneada y recta del túbulo proximal, y consisten en alteraciones características de una lesión tubular aguda con descamación de las células epiteliales tubulares. Un núcleo pálido y un edema mitocondrial pueden ser detectados en las células de las nefronas distales. Por el contrario, la nefritis intersticial está ausente en la mayoría de los casos (Prada et al., 2011).

4.2. Diagnóstico precoz y diagnóstico subclínico

Los biomarcadores clásicos que más se utilizan en la práctica clínica para evaluar la función renal son la creatinina plasmática y, en menor medida, la urea plasmática. A pesar de su aparente idoneidad, la creatinina plasmática únicamente sufre alteraciones en su concentración cuando el daño renal se encuentra instaurado y en estado avanzado (Figura 16). De hecho, se sabe que es necesario que la función renal se reduzca en un 60-70 % con respecto a su capacidad normal para poder detectar un aumento significativo en los niveles de este marcador, ya que existen mecanismos de compensación que evitan su acumulación en el organismo (como por ejemplo, el aumento de la secreción tubular de creatinina y el incremento de la capacidad de filtración de las nefronas no dañadas) (Sancho-Martínez et al., 2015). Otra de sus limitaciones como marcador de daño renal es que su elevación sólo indica una alteración funcional (no estructural) de los riñones (Sterling et al., 2017). Además, en el caso del daño renal inducido por los antitumorales platinados, este marcador no resulta del todo

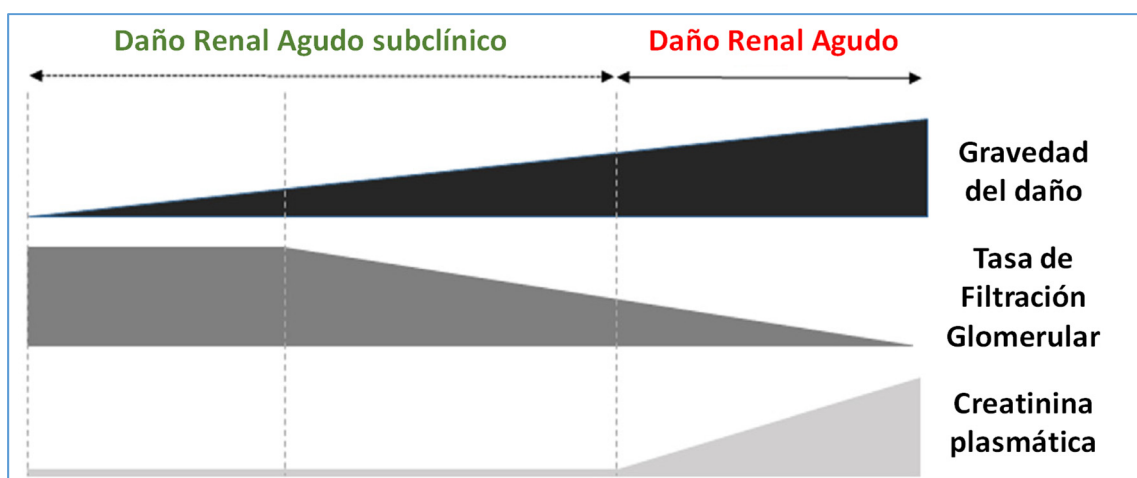


Figura 16. Alteración de la tasa de filtración glomerular y de los niveles de creatinina plasmática en función del nivel de daño renal desarrollado. Modificado de Sancho-Martínez et al., 2015.

útil, pues sólo es capaz de reflejar alteraciones en la función glomerular (Shinke et al., 2015) y no alteraciones en la función tubular.

Por estos motivos, se hace muy importante estudiar nuevos biomarcadores, preferiblemente relacionados con el daño tubular, que permitan detectar de forma temprana y más precisa el desarrollo de una insuficiencia renal causada por un tratamiento con cisplatino o sus análogos. El término “biomarcador” se define como una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica (Strimbu y Tavel, 2010). Las características que debería presentar un biomarcador ideal son (Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, 2008):

- ✓ Debe ser detectable de manera temprana, antes de los cambios histopatológicos, y debe ser indicativo del daño que se desarrollará posteriormente.
- ✓ Debe ser sensible, pero también debe correlacionarse con la gravedad del daño.
- ✓ Debe estar presente en muestras biológicas que sean fáciles de obtener (por ejemplo, debe poderse medir en la sangre o en la orina).
- ✓ Debe ser analíticamente estable en el tejido, es decir, debe poderse medir después de un tiempo.
- ✓ Debe ser traslacional, es decir, debe ser útil en el ámbito clínico.
- ✓ Debe estar asociado a un mecanismo conocido (el investigador o facultativo debe ser capaz de entender el biomarcador y lo que realmente está sucediendo en un sentido biomolecular cuando aparece).
- ✓ Un biomarcador debe ser capaz de localizar el daño (por ejemplo, debe señalar el área particular del riñón que ha sido dañado en lugar de sólo indicar toxicidad renal en general).

En la actualidad se han estudiado más de 20 biomarcadores de daño temprano causado por diferentes fármacos, y muchos de ellos incluso han llegado a probarse en escenarios clínicos (Sirota et al., 2011). En el ámbito de los compuestos platinados, los biomarcadores que más se han utilizado en investigación preclínica y clínica son los que se presentan a continuación:

- Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL): se trata de una proteína propia de la respuesta inmune innata que está presente en células del sistema inmunitario, hepatocitos y células renales (especialmente en las del túbulo proximal). Tiene un peso molecular de 25 kDa y pertenece a la familia de las lipocalinas, especializadas en la unión y transporte de pequeñas moléculas hidrofóbicas (Clerico et al., 2012).

Esta molécula se asoció por primera vez con el daño renal cuando Supavekin y cols. (2003) observaron que la expresión del gen que la codifica se encontraba notablemente aumentada en el riñón post-isquémico de ratón. Varios estudios proteómicos posteriores confirmaron que la producción de esta molécula estaba inducida de manera significativa tras la administración de agentes nefrotóxicos que causaban DRA en animales, pudiendo ser detectada de manera temprana en concentraciones elevadas tanto en sangre como en orina (Devarajan, 2008). Desde entonces, su estudio como biomarcador de daño renal temprano continuó en el ámbito preclínico y proporcionó resultados altamente satisfactorios.

En la actualidad, la utilidad de este marcador ya ha sido evaluada en pacientes con diversos cánceres tratados con cisplatino, confirmándose en todos los estudios que aquellos individuos que desarrollaban DRA tras la administración de cisplatino tenían aumentados sus niveles urinarios de NGAL dentro de las primeras 24 horas posteriores a la terapia con el antineoplásico, es decir, antes de que aumentara su creatinina plasmática (Lin et al., 2013; Peres et al., 2014; Shahbazi et al., 2015). Esto convierte a NGAL en un biomarcador urinario temprano, sensible y no invasivo para pronosticar de manera útil un daño renal de origen nefrotóxico (Mishra et al., 2003).

- Molécula de daño renal 1 (KIM-1): la molécula KIM-1 es una proteína transmembranal de tipo 1 con un peso molecular aproximado de 70 kDa, con un dominio de inmunoglobulina y mucina, cuya expresión se observó que estaba notablemente aumentada en el túbulo proximal en el riñón post-isquémico de rata (Han et al., 2002), de forma mayoritaria en el segmento S3. Existen numerosos estudios realizados en animales en los que se ha observado

un incremento en la producción de esta molécula en aquellos segmentos tubulares en los que un agente tóxico producía trastornos epiteliales (Shinke et al., 2015). Esta molécula confiere a las células epiteliales tubulares la capacidad de reconocer y fagocitar células muertas que se generan tras un proceso de isquemia renal, contribuyendo a la obstrucción del lumen tubular que conduce al DRA (Bonventre, 2009). Hasta la fecha, la utilidad de este biomarcador para predecir de manera temprana el daño tóxico renal causado por el cisplatino se ha evaluado en varios estudios clínicos realizados en pacientes con diferentes tipos de cáncer, en los cuales se han observado elevaciones significativas de esta molécula en la orina de aquellos individuos que posteriormente sufrirían un DRA asociado a su tratamiento quimioterápico (Shinke et al., 2015; Tekce et al., 2015).

- N-acetil- β -D-glucosaminidasa (NAG): la NAG es una enzima lisosomal que se encuentra principalmente en las células tubulares. Esta proteína ha demostrado ser un buen biomarcador del daño tubular proximal causado por una amplia variedad de fármacos, tóxicos ambientales, agentes de contraste y procesos isquémicos agudos (Han et al., 2008). Varios estudios que trataban de evaluar la utilidad de diversas enzimas tubulares para predecir el daño renal han concluido que la NAG presentaba el mayor potencial predictor (Waikar y Bonventre, 2008). Dentro de sus características como biomarcador podemos destacar su elevada sensibilidad, ya que mínimas alteraciones de las células epiteliales de los túbulos proximales producen un vertido de NAG a la orina que es directamente proporcional al grado de lesión tubular generada. Sin embargo, presenta algunos inconvenientes, tales como que su actividad puede ser fácilmente inhibida por compuestos como la urea, los metales pesados y otros agentes nefrotóxicos; o que sus niveles pueden encontrarse elevados en orina ante determinadas situaciones patológicas, como la artritis reumatoide y el hipertiroidismo. Esta inespecificidad puede limitar el uso de esta enzima como biomarcador de daño renal temprano (Vaidya et al., 2008).
La capacidad de este biomarcador para identificar el daño renal causado por el cisplatino ya se ha evaluado tanto en estudios preclínicos como clínicos. En los

primeros, se ha comprobado que los niveles de NAG en orina aumentaban significativamente a los dos días tras la administración del antineoplásico, manteniéndose elevados durante más tiempo en comparación con otros biomarcadores analizados, como el NGAL (Sinha et al., 2013). Por su parte, en los seres humanos también se ha observado un aumento significativo en la excreción urinaria de este biomarcador al quinto día tras la administración de una dosis única de cisplatino (Maeda et al., 2017).

- Interleuquina 18 (IL-18): esta molécula actúa como activador de macrófagos y mediador de la inflamación que se produce en la región tubular tras la administración de cisplatino y de carboplatino. Su efectividad como biomarcador urinario ya se ha evaluado en estudios clínicos de pequeña magnitud, proporcionando resultados aún no concluyentes en el caso de los pacientes tratados con cisplatino y carboplatino (Sterling et al., 2017). Los estudios realizados en animales tampoco han arrojado hasta el momento conclusiones rotundas sobre el potencial diagnóstico de esta molécula (Pianta et al., 2017); sin embargo, debido a la capacidad que la IL-18 tiene para predecir el daño renal causado por otros antineoplásicos, como la ifosfamida (Sterling et al., 2017); e incluso de predecir la insuficiencia renal crónica asociada a quimioterapia en general (Zubowska et al., 2013), las investigaciones con este posible biomarcador no desisten.
- Vanina 1: se trata de una enzima epitelial con función panteteinasa que participa en la respuesta que se desencadena frente al estrés oxidativo (Hosohata et al., 2012). Se ha comprobado experimentalmente que los niveles de esta enzima aumentan tanto en la sangre como en la orina de animales tratados con solventes nefrotóxicos mucho antes de que lo hagan otros biomarcadores convencionales (Hosohata et al., 2011), lo que ha llevado a que su potencial predictor del DRA inducido por el cisplatino haya sido evaluado tanto en el ámbito preclínico (Hosohata et al., 2012) como en el clínico (Hosohata et al., 2016). Estos estudios han demostrado que esta enzima aumenta notablemente en orina incluso antes de que lo hagan el NGAL y el KIM-1 tras la administración de cisplatino a dosis nefrotóxicas.

- Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1): esta molécula actúa como reguladora de la infiltración de monocitos y macrófagos (Deshmane et al., 2009). Un estudio realizado en animales tratados con cisplatino identificó mediante el empleo de *microarrays* que la expresión de esta proteína se encontraba aumentada en los túbulos renales y que se excretaba en la orina a las 24 horas post-cisplatino en una magnitud tres veces superior a como se eliminaba en ausencia de tratamiento (Nishihara et al., 2013). Este comportamiento se ha confirmado posteriormente en pacientes con cáncer de pulmón tratados con cisplatino, lo cual convierte a la MCP-1 en un prometedor candidato como biomarcador de daño temprano (Shinke et al., 2015).

Aunque los principales biomarcadores que se han investigado para detectar de forma precoz el daño tóxico renal inducido por los compuestos platinados se han descrito anteriormente, existen otras moléculas urinarias que se han estudiado recientemente en modelos animales de nefrotoxicidad con este mismo propósito. Dentro de ellas se pueden destacar las siguientes:

- Aminopeptidasas: estas enzimas están presentes en las células tubulares renales, y son liberadas a la orina cuando éstas mueren tras un daño tubular. Su función está relacionada con el metabolismo de la angiotensina II. Se han realizado estudios preclínicos con el fin de validar la utilidad predictiva del DRA inducido por el cisplatino por parte de las enzimas alanil-, glutamil-, leucil-cistinil- y aspartil-aminopeptidasas; obteniéndose correlaciones significativas entre la excreción urinaria de estas proteínas y el aumento de la creatinina plasmática producido tras la administración de una dosis única de cisplatino (Montoro-Molina et al., 2015; Quesada et al., 2012).
- Transportador orgánico de aniones 5: se trata de una proteína localizada exclusivamente en la membrana apical de las células tubulares proximales, principalmente en las del segmento S3 (Bulacio y Torres, 2015). Un estudio preclínico reciente ha demostrado que esta proteína se excreta significativamente en orina de forma dosis-dependiente a los dos días tras la administración de una dosis nefrotóxica de cisplatino, antes de que se eleven

otros biomarcadores urinarios como la glucosa y la cantidad total de proteínas (Bulacio y Torres, 2013). Hasta la fecha, aún no se ha realizado ningún estudio en pacientes sometidos a tratamiento con antineoplásicos platinados que permita confirmar la utilidad clínica de este transportador membranal como biomarcador.

- 3-Metilhistidina, 3-indoxilsulfato y guanidoacetato: estos tres metabolitos se han encontrado alterados de manera temprana en el plasma de ratas tratadas con dosis nefrotóxicas de cisplatino. Sin embargo, su utilidad como biomarcadores debe ser confirmada en estudios posteriores (Uehara et al., 2014).
- Netrina 1: se trata de una molécula similar a la laminina que se expresa en el riñón, entre otros órganos. Un estudio realizado con ratones tratados con cisplatino ha demostrado que la excreción urinaria de esta molécula presenta un pico máximo de 6 horas tras la administración del antineoplásico (Reeves et al., 2008).
- Nestina: esta molécula es una proteína de filamento intermedio de tipo VI que se expresa principalmente en las células nerviosas del sistema nervioso central (Suzuki et al., 2010). Se sospecha que esta proteína podría participar en la vía de señalización de la p53 favoreciendo la muerte celular. Un estudio proteómico realizado sobre diversas muestras de ratas tratadas con cisplatino ha detectado un aumento notable de esta proteína en las células tubulares y en la orina de los animales tratados con cisplatino. Además, su presencia en orina de pacientes sometidos a este tipo de quimioterapia también ha sido confirmada (W. Zhang et al., 2014).



Objetivos

En la actualidad, un alto porcentaje de pacientes sometidos a tratamientos con cisplatino y carboplatino sufren efectos secundarios renales sin que ninguna prueba diagnóstica sea capaz de predecirlos. El desarrollo de una herramienta diagnóstica con la que se pueda identificar a los individuos especialmente susceptibles a esta alteración permitiría seleccionar una terapia más adecuada y personalizada para cada paciente.

Nuestra hipótesis se basa en que los biomarcadores urinarios de predisposición identificados en estudios experimentales previos podrían detectar a los pacientes predispuestos a sufrir complicaciones renales en este contexto clínico. Estos marcadores podrían servir para prevenir estas lesiones y para establecer pautas personalizadas del tratamiento con estos compuestos que sean óptimas para obtener la máxima eficacia con la mayor seguridad.

En base a esta hipótesis, se plantean los siguientes objetivos:

Objetivo I:

Determinar si los biomarcadores identificados anteriormente por nuestro grupo de investigación son capaces de detectar la predisposición a sufrir complicaciones renales en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento con cisplatino o carboplatino. De ser así, establecer cuáles de ellos presentan mayor capacidad diagnóstica en esta población.

Objetivo II:

Profundizar en el estudio del conocimiento de la capacidad predictiva, de la base fisiopatológica y del significado biológico de la aparición en la orina de los marcadores resultantes del objetivo anterior, que justifican su utilidad en el diagnóstico de la predisposición a este tipo de daño.



Materiales y métodos

El resto del contenido no está aún disponible para su lectura debido a que se encuentra en trámites de solicitud de patente. Será publicado una vez obtenida la autorización pertinente.



Resultados

El resto del contenido no está aún disponible para su lectura debido a que se encuentra en trámites de solicitud de patente. Será publicado una vez obtenida la autorización pertinente.



Discusión

El resto del contenido no está aún disponible para su lectura debido a que se encuentra en trámites de solicitud de patente. Será publicado una vez obtenida la autorización pertinente.



Conclusiones - Conclusões



El resto del contenido no está aún disponible para su lectura debido a que se encuentra en trámites de solicitud de patente. Será publicado una vez obtenida la autorización pertinente.



Resumo

*Mención de Doctorado
Internacional*

1. INTRODUÇÃO

A lesão renal aguda (LRA) é uma condição clinicamente grave em que a função excretora renal é reduzida de forma tão repentina que os rins tornam-se incapazes de purificar o sangue dos xenobióticos e dos resíduos do organismo. Além disso, os rins perdem a capacidade de manter o equilíbrio eletrolítico. A LRA é caracterizada por uma disfunção renal aguda (que ocorre poucas horas ou dias após o início do dano) que resulta de um estímulo patológico rápido e intenso (Esteller e Cordero, 1998; Rivero-Sánchez et al., 2000). Uma causa importante de LRA é a nefrotoxicidade de alguns fármacos e toxinas (Taber e Mueller, 2006).

Os fármacos antineoplásicos à base de platina, como a cisplatina e a carboplatina, são compostos amplamente utilizados para o tratamento de vários tumores sólidos (Dasari e Tchounwou, 2014). Uma das principais características que limita o seu uso no contexto clínico é a sua toxicidade renal (Ludwig et al., 2004). Na realidade, a nefrotoxicidade associada a esta terapia manifesta-se em 20-30 % dos pacientes tratados com uma única dose de 50-100 mg/m² de cisplatina. Nestes pacientes desenvolve-se uma insuficiência renal que causa aumento da creatinina e da ureia séricas, diminuição do fluxo sanguíneo renal, hipomagnesemia, hipocalcemia e proteinúria (El-Naga e Mahran, 2016, Han et al., 2016, Oh et al., 2014, Ozkok e Edelstein, 2014).

A estrutura mais sensível do nefrónio para absorver e acumular cisplatina e carboplatina é o segmento S3 do túbulo proximal. No entanto, os outros segmentos também são capazes de concentrá-las, embora em menor grau. O túbulo distal, por exemplo, também pode ser afetado pela nefrotoxicidade destes compostos, sendo parcialmente responsável pelas alterações eletrolíticas sofridas pelos pacientes que recebem este tratamento (Angelen et al., 2013). Os mecanismos implicados no desenvolvimento do dano renal induzido por estes antineoplásicos consistem principalmente na formação de aductos com o ADN celular e mitocondrial, stresse oxidativo, inflamação e alteração da função vascular dos rins. Todos estes processos levam à morte celular tubular por apoptose ou necrose (Sánchez-González et al., 2011b; Sancho-Martínez et al., 2012).

Devido à gravidade dos efeitos tóxicos renais que advêm dos tratamentos com cisplatina e seus análogos, estão a ser investigadas inúmeras técnicas de diagnóstico e prevenção da LRA. Entre elas, podemos destacar o diagnóstico precoce através da identificação de biomarcadores de dano precoce. Alguns dos biomarcadores urinários mais estudados, cuja alteração parece antecipar os biomarcadores clássicos de dano nos rins, são a lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) (Devarajan, 2008), a molécula de lesão renal 1 (KIM-1) (Shinke et al., 2015) e a enzima N-acetil- β -D-glucosaminidase (NAG) (Han et al., 2008), entre outros.

El resto del contenido no está aún disponible para su lectura debido a que se encuentra en trámites de solicitud de patente. Será publicado una vez obtenida la autorización pertinente.

Com base na hipótese postulada, propõem-se os seguintes objetivos:

- Objetivo I:

Determinar se os biomarcadores identificados anteriormente pelo nosso grupo de investigação são capazes de detetar a predisposição para sofrer complicações renais em pacientes oncológicos submetidos a tratamento com cisplatina ou carboplatina. Em caso afirmativo, determinar quais deles têm uma maior capacidade de diagnóstico nesta população.

- Objetivo II:

Aprofundar o estudo do conhecimento da capacidade preditiva, da base fisiopatológica e do significado biológico do aparecimento na urina dos marcadores resultantes do objetivo anterior, o que justifica a sua utilidade no diagnóstico da predisposição a esse tipo de dano.

El resto del contenido no está aún disponible para su lectura debido a que se encuentra en trámites de solicitud de patente. Será publicado una vez obtenida la autorización pertinente.



Bibliografía

- Afzal, A., Ayoubieh, H., Saeed, F., Adelstein, D.J., 2015. Cisplatin and diabetes insipidus (DI). *Am. J. Kidney Dis.* 65, A15. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.006>
- Al-Bahlani, S.M., Al-Bulushi, K.H., Al-Alawi, Z.M., Al-Abri, N.Y., Al-Hadidi, Z.R., Al-Rawahi, S.S., 2017. Cisplatin Induces Apoptosis Through the Endoplasmic Reticulum-mediated, Calpain 1 Pathway in Triple-negative Breast Cancer Cells. *Clin. Breast Cancer* 17, e103–e112. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.12.001>
- Alderden, R.A., Hall, M.D., Hambley, T.W., 2006. The Discovery and Development of Cisplatin. *J. Chem. Educ.* 83, 728. <https://doi.org/10.1021/ed083p728>
- Angelen, V., A, A., Glaudemans, B., Kemp, V.D., W.c.m, A., Hoenderop, J.G.J., Bindels, R.J.M., 2013. Cisplatin-induced injury of the renal distal convoluted tubule is associated with hypomagnesaemia in mice. *Nephrol. Dial. Transplant.* 28, 879–889. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs499>
- Arunkumar, P.A., Viswanatha, G.L., Radheshyam, N., Mukund, H., Belliyappa, M.S., 2012. Science behind cisplatin-induced nephrotoxicity in humans: a clinical study. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2, 640–644. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60112-9](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60112-9)
- Atessahin, A., Yilmaz, S., Karahan, I., Ceribasi, A.O., Karaoglu, A., 2005. Effects of lycopene against cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Toxicology* 212, 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.04.016>
- Bagshaw, S.M., Bellomo, R., 2007. Early diagnosis of acute kidney injury. *Curr. Opin. Crit. Care* 13, 638–644. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3282f07570>
- Baños-Laredo, M.E., Núñez-Álvarez, C.A., Cabiedes, J., 2010. Análisis de sedimento urinario. *Reumatol. Clínica* 6, 268–272. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.03.002>
- Bashir, H., Crom, D., Metzger, M., Mulcahey, J., Jones, D., Hudson, M.M., 2007. Cisplatin-induced hypomagnesemia and cardiac dysrhythmia. *Pediatr. Blood Cancer* 49, 867–869. <https://doi.org/10.1002/pbc.20804>
- Basu, A., Krishnamurthy, S., 2010. Cellular Responses to Cisplatin-Induced DNA Damage. *J. Nucleic Acids* 2010. <https://doi.org/10.4061/2010/201367>
- Beddhu, S., Samore, M.H., Roberts, M.S., Stoddard, G.J., Pappas, L.M., Cheung, A.K., 2003. Creatinine Production, Nutrition, and Glomerular Filtration Rate

- Estimation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 1000–1005.
<https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000057856.88335.DD>
- Bell, D.R., Woods, R.L., Levi, J.A., 1985. cis-Diamminedichloroplatinum-induced hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 21, 287–290.
- Betteridge, D.J., 2000. What is oxidative stress? *Metabolism.* 49, 3–8.
- Bhatt, K., Zhou, L., Mi, Q.-S., Huang, S., She, J.-X., Dong, Z., 2010. MicroRNA-34a is induced via p53 during cisplatin nephrotoxicity and contributes to cell survival. *Mol. Med. Camb. Mass* 16, 409–416.
<https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00002>
- Blachley, J.D., Hill, J.B., 1981. Renal and electrolyte disturbances associated with cisplatin. *Ann. Intern. Med.* 95, 628–632.
- Bonventre, J.V., 2009. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24, 3265–3268.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfp010>
- Boya, P., Kroemer, G., 2008. Lysosomal membrane permeabilization in cell death. *Oncogene* 27, 6434–6451. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.310>
- Brooks, C., Wei, Q., Cho, S.-G., Dong, Z., 2009. Regulation of mitochondrial dynamics in acute kidney injury in cell culture and rodent models. *J. Clin. Invest.* 119, 1275–1285. <https://doi.org/10.1172/JCI37829>
- Bulacio, R.P., Torres, A.M., 2015. Time course of organic anion transporter 5 (Oat5) urinary excretion in rats treated with cisplatin: a novel urinary biomarker for early detection of drug-induced nephrotoxicity. *Arch. Toxicol.* 89, 1359–1369.
<https://doi.org/10.1007/s00204-014-1345-0>
- Bulacio, R.P., Torres, A.M., 2013. Organic anion transporter 5 (Oat5) renal expression and urinary excretion in rats treated with cisplatin: a potential biomarker of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Arch. Toxicol.* 87, 1953–1962.
<https://doi.org/10.1007/s00204-013-1062-0>
- Caglar, K., Kinalp, C., Arpaci, F., Turan, M., Saglam, K., Ozturk, B., Komurcu, S., Yavuz, I., Yenicesu, M., Ozet, A., Vural, A., 2002. Cumulative prior dose of cisplatin as a cause of the nephrotoxicity of high-dose chemotherapy followed by autologous

- stem-cell transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 17, 1931–1935.
- Cao, L., Joshi, P., Sumoza, D., 2002. Renal salt-wasting syndrome in a patient with cisplatin-induced hyponatremia: case report. *Am. J. Clin. Oncol.* 25, 344–346.
- Chemocare, 2016. Cisplatin - Drug Information [página web]. Disponible en: <http://chemocare.com/chemotherapy/drug-info/cisplatin.aspx> (accedido el 05/02/17).
- Chertow, G.M., Lee, J., Kuperman, G.J., Burdick, E., Horsky, J., Seger, D.L., Lee, R., Mekala, A., Song, J., Komaroff, A.L., Bates, D.W., 2001. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 286, 2839–2844.
- Ciarimboli, G., Deuster, D., Knief, A., Sperling, M., Holtkamp, M., Edemir, B., Pavenstädt, H., Lanvers-Kaminsky, C., am Zehnhoff-Dinnesen, A., Schinkel, A.H., Koepsell, H., Jürgens, H., Schlatter, E., 2010. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *Am. J. Pathol.* 176, 1169–1180. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090610>
- Ciarimboli, G., Lancaster, C.S., Schlatter, E., Franke, R.M., Sprowl, J.A., Pavenstädt, H., Massmann, V., Guckel, D., Mathijssen, R.H.J., Yang, W., Pui, C.-H., Relling, M.V., Herrmann, E., Sparreboom, A., 2012. Proximal Tubular Secretion of Creatinine by Organic Cation Transporter OCT2 in Cancer Patients. *Clin. Cancer Res.* 18, 1101–1108. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2503>
- Clerico, A., Galli, C., Fortunato, A., Ronco, C., 2012. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin. Chem. Lab. Med.* 50, 1505–1517. <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0814>
- Cohen, E.P., Lemann, J., 1991. The role of the laboratory in evaluation of kidney function. *Clin. Chem.* 37, 785–796.
- Cortina, G., Hansford, J.R., Duke, T., 2016. Central Diabetes Insipidus and Cisplatin-Induced Renal Salt Wasting Syndrome: A Challenging Combination. *Pediatr. Blood Cancer* 63, 925–927. <https://doi.org/10.1002/pbc.25910>
- Cozar-Carrasco, J., García-Gil, D., Rivero-Sánchez, M., Rubio-Quiñones, J., 2009. Diagnostico diferencial de la insuficiencia renal aguda [página web]. *Princ.*

- Urgenc. Emerg. Cuid. Crít. Disponible en:
<http://tratado.uninet.edu/c070106.html> (accedido el 04/04/17).
- Dasari, S., Tchounwou, P.B., 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* 740, 364–378.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>
- Daugaard, G., Rossing, N., Rørth, M., 1988. Effects of cisplatin on different measures of glomerular function in the human kidney with special emphasis on high-dose. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 21, 163–167.
- de Jongh, F.E., van Veen, R.N., Veltman, S.J., de Wit, R., van der Burg, M.E.L., van den Bent, M.J., Planting, Ast., Graveland, W.J., Stoter, G., Verweij, J., 2003. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br. J. Cancer* 88, 1199–1206.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600884>
- de Mendonça, A., Vincent, J.L., Suter, P.M., Moreno, R., Dearden, N.M., Antonelli, M., Takala, J., Sprung, C., Cantraine, F., 2000. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 26, 915–921.
- Dennen, P., Altmann, C., Kaufman, J., Klein, C.L., Andres-Hernando, A., Ahuja, N.H., Edelstein, C.L., Cadnapaphornchai, M.A., Keniston, A., Faubel, S., 2010. Urine interleukin-6 is an early biomarker of acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Crit. Care Lond. Engl.* 14, R181. <https://doi.org/10.1186/cc9289>
- Deshmane, S.L., Kremlev, S., Amini, S., Sawaya, B.E., 2009. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J. Interferon Cytokine Res.* 29, 313–326.
<https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>
- Devarajan, P., 2008. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *Scand. J. Clin. Lab. Investig. Suppl.* 241, 89–94. <https://doi.org/10.1080/00365510802150158>
- Dong, Z., Atherton, S.S., 2007. Tumor necrosis factor- α in cisplatin nephrotoxicity: A homebred foe? *Kidney Int.* 72, 5–7. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002320>
- Drugs.com, 2017. Cisplatin - FDA prescribing information, side effects and uses [página web]. Drugs.com. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/cisplatin.html> (accedido el 09/01/17).

- Eastman, A., 1987. The formation, isolation and characterization of DNA adducts produced by anticancer platinum complexes. *Pharmacol. Ther.* 34, 155–166.
- El-Naga, R.N., Mahran, Y.F., 2016. Indole-3-carbinol protects against cisplatin-induced acute nephrotoxicity: role of calcitonin gene-related peptide and insulin-like growth factor-1. *Sci. Rep.* 6, 29857. <https://doi.org/10.1038/srep29857>
- Esteller, A., Cordero, M., 1998. *Fundamentos de Fisiopatología*, 1ª Edición. McGraw-Hill Interamericana, Madrid.
- Evans, T.R., Harper, C.L., Beveridge, I.G., Wastnage, R., Mansi, J.L., 1995. A randomised study to determine whether routine intravenous magnesium supplements are necessary in patients receiving cisplatin chemotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 31A, 174–178.
- Faubel, S., Lewis, E.C., Reznikov, L., Ljubanovic, D., Hoke, T.S., Somerset, H., Oh, D.-J., Lu, L., Klein, C.L., Dinarello, C.A., Edelstein, C.L., 2007. Cisplatin-induced acute renal failure is associated with an increase in the cytokines interleukin (IL)-1beta, IL-18, IL-6, and neutrophil infiltration in the kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 322, 8–15. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.119792>
- Fernández, F., Peces, R., 1985. Nefrotoxicidad del cisplatino. *Nefrología* 5, 6–9.
- Ferry, K.V., Hamilton, T.C., Johnson, S.W., 2000. Increased nucleotide excision repair in cisplatin-resistant ovarian cancer cells: role of ERCC1-XPF. *Biochem. Pharmacol.* 60, 1305–1313.
- Filipski, K.K., Loos, W.J., Verweij, J., Sparreboom, A., 2008. Interaction of Cisplatin with the human organic cation transporter 2. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 14, 3875–3880. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4793>
- Filipski, K.K., Mathijssen, R.H., Mikkelsen, T.S., Schinkel, A.H., Sparreboom, A., 2009. Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Clin. Pharmacol. Ther.* 86, 396–402. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.139>
- Fujikawa, T., Shirakura, S., Hatanaka, A., Okano, W., Tokumaru, T., Yamada, M., Saito, Y., Beppu, T., 2015. [A Case of Severe Hyponatremia Caused by Renal Salt Wasting Syndrome in Oropharyngeal Cancer]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 118, 1046–1052.

- Furuta, T., Ueda, T., Aune, G., Sarasin, A., Kraemer, K.H., Pommier, Y., 2002. Transcription-coupled nucleotide excision repair as a determinant of cisplatin sensitivity of human cells. *Cancer Res.* 62, 4899–4902.
- Go, R.S., Adjei, A.A., 1999. Review of the Comparative Pharmacology and Clinical Activity of Cisplatin and Carboplatin. *J. Clin. Oncol.* 17, 409–409. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.1.409>
- Gohel, M., Norfolk, E., 2014. Cisplatin induced salt wasting acute tubular necrosis and Fanconi like syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 63, B49. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.141>
- Goldstein, R.S., 1994. *Mechanisms of Injury in Renal Disease and Toxicity*, 1ª edición. CRC Press, Boca Raton.
- Gordon, J.A., Gattone, V.H., 1986. Mitochondrial alterations in cisplatin-induced acute renal failure. *Am. J. Physiol.* 250, F991-998.
- Goren, M.P., 2003. Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism. *Med. Pediatr. Oncol.* 41, 186–189. <https://doi.org/10.1002/mpo.10335>
- Görlach, A., Klappa, P., Kietzmann, T., 2006. The endoplasmic reticulum: folding, calcium homeostasis, signaling, and redox control. *Antioxid. Redox Signal.* 8, 1391–1418. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1391>
- Gupta, S.K., Anderson, A.M., Ebrahimi, R., Fralich, T., Graham, H., Scharen-Guivel, V., Flaherty, J.F., Fortin, C., Kalayjian, R.C., Rachlis, A., Wyatt, C.M., 2014. Fanconi syndrome accompanied by renal function decline with tenofovir disoproxil fumarate: a prospective, case-control study of predictors and resolution in HIV-infected patients. *Plos One* 9, e92717–e92717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092717>
- Hall, A.M., Bass, P., Unwin, R.J., 2014. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM Int. J. Med.* 107, 261–269. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct258>
- Hamad, R., Jayakumar, C., Ranganathan, P., Mohamed, R., El-Hamamy, M.M.I., Dessouki, A.A., Ibrahim, A., Ramesh, G., 2015. Honey feeding protects kidney against cisplatin nephrotoxicity through suppression of inflammation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 42, 843–848. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12433>

- Hamdi, T., Latta, S., Jallad, B., Kheir, F., Alhosaini, M.N., Patel, A., 2010. Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. *South. Med. J.* 103, 793–799. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0b013e3181e63682>
- Han, J.Y., Chung, Y.J., Park, S.W., Kim, J.S., Rhyu, M.G., Kim, H.K., Lee, K.S., 1999. The relationship between cisplatin-induced apoptosis and p53, bcl-2 and bax expression in human lung cancer cells. *Korean J. Intern. Med.* 14, 42–52.
- Han, M.-S., Han, I.-H., Lee, D., An, J.M., Kim, S.-N., Shin, M.-S., Yamabe, N., Hwang, G.S., Yoo, H.H., Choi, S.-J., Kang, K.S., Jang, H.-J., 2016. Beneficial effects of fermented black ginseng and its ginsenoside 20(S)-Rg3 against cisplatin-induced nephrotoxicity in LLC-PK1 cells. *J. Ginseng Res.* 40, 135–140. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.06.006>
- Han, W.K., Bailly, V., Abichandani, R., Thadhani, R., Bonventre, J.V., 2002. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 62, 237–244. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x>
- Han, W.K., Waikar, S.S., Johnson, A., Betensky, R.A., Dent, C.L., Devarajan, P., Bonventre, J.V., 2008. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 73, 863–869. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002715>
- Harrach, S., Ciarimboli, G., 2015. Role of transporters in the distribution of platinum-based drugs. *Front. Pharmacol.* 6. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00085>
- Herget-Rosenthal, S., Bökenkamp, A., Hofmann, W., 2007. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin. Biochem.* 40, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.10.014>
- Hewitson, T.D., 2009. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 296, F1239–F1244. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90521.2008>
- Hosohata, K., Ando, H., Fujimura, A., 2012. Urinary Vanin-1 As a Novel Biomarker for Early Detection of Drug-Induced Acute Kidney Injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 341, 656–662. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.192807>
- Hosohata, K., Ando, H., Fujiwara, Y., Fujimura, A., 2011. Vanin-1: a potential biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Toxicology* 290, 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.08.019>

- Hosohata, K., Washino, S., Kubo, T., Natsui, S., Fujisaki, A., Kurokawa, S., Ando, H., Fujimura, A., Morita, T., 2016. Early prediction of cisplatin-induced nephrotoxicity by urinary vanin-1 in patients with urothelial carcinoma. *Toxicology* 359–360, 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.06.011>
- Hosten, A.O., 1990. BUN and Creatinine, in: Walker, H.K., Hall, W.D., Hurst, J.W. (Eds.), *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Butterworths, Boston.
- Huang, H., Zhu, L., Reid, B.R., Drobny, G.P., Hopkins, P.B., 1995. Solution structure of a cisplatin-induced DNA interstrand cross-link. *Science* 270, 1842–1845.
- Hutchison, F.N., Perez, E.A., Gandara, D.R., Lawrence, H.J., Kaysen, G.A., 1988. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann. Intern. Med.* 108, 21–25.
- Institute of Medicine (US) Forum on Drug Discovery, D., 2008. *Qualifying Biomarkers*. National Academies Press (US).
- Ito, Y., Arahata, Y., Goto, Y., Hirayama, M., Nagamutsu, M., Yasuda, T., Yanagi, T., Sobue, G., 1998. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 19, 415–417.
- Ivanova, S., Repnik, U., Bojic, L., Petelin, A., Turk, V., Turk, B., 2008. Lysosomes in apoptosis. *Methods Enzymol.* 442, 183–199. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(08\)01409-2](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(08)01409-2)
- Iyer, A.V., Krasnow, S.H., Dufour, D.R., Arcenas, A.S., 2003. Sodium-wasting nephropathy caused by cisplatin in a patient with small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer* 5, 187–189.
- Jamieson, E.R., Lippard, S.J., 1999. Structure, Recognition, and Processing of Cisplatin-DNA Adducts. *Chem. Rev.* 99, 2467–2498.
- Jiang, M., Wang, C.-Y., Huang, S., Yang, T., Dong, Z., 2009. Cisplatin-induced apoptosis in p53-deficient renal cells via the intrinsic mitochondrial pathway. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 296, F983–993. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90579.2008>
- Jiang, M., Wei, Q., Wang, J., Du, Q., Yu, J., Zhang, L., Dong, Z., 2006. Regulation of PUMA-alpha by p53 in cisplatin-induced renal cell apoptosis. *Oncogene* 25, 4056–4066. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209440>
- Johnstone, T.C., Park, G.Y., Lippard, S.J., 2014. Understanding and Improving Platinum Anticancer Drugs – Phenanthriplatin. *Anticancer Res.* 34, 471–476.

- Karakoc, H.T.E., Altintas, R., Parlakpinar, H., Polat, A., Samdanci, E., Sagir, M., Duran, Z.R., 2015. Protective Effects of Molsidomine Against Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Adv. Clin. Exp. Med. Off. Organ Wroclaw Med. Univ.* 24, 585–593.
- Katagiri, D., Hamasaki, Y., Doi, K., Negishi, K., Sugaya, T., Nangaku, M., Noiri, E., 2016. Interstitial renal fibrosis due to multiple cisplatin treatments is ameliorated by semicarbazide-sensitive amine oxidase inhibition. *Kidney Int.* 89, 374–385. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.327>
- Kidera, Y., Kawakami, H., Sakiyama, T., Okamoto, K., Tanaka, K., Takeda, M., Kaneda, H., Nishina, S., Tsurutani, J., Fujiwara, K., Nomura, M., Yamazoe, Y., Chiba, Y., Nishida, S., Tamura, T., Nakagawa, K., 2014. Risk Factors for Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Potential of Magnesium Supplementation for Renal Protection. *PLoS ONE* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101902>
- Klaassen, C., Watkins, J., 2005. Casarett y Doull. *Fundamentos de Toxicología*, 1ª Edición. McGraw-Hill Interamericana, Madrid.
- Krüger, K., Thomale, J., Stojanović, N., Osmak, M., Henninger, C., Bormann, S., Fritz, G., 2015. Platinum-induced kidney damage: Unraveling the DNA damage response (DDR) of renal tubular epithelial and glomerular endothelial cells following platinum injury. *Biochim. Biophys. Acta* 1853, 685–698. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.12.033>
- Lajer, H., Daugaard, G., 1999. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat. Rev.* 25, 47–58. <https://doi.org/10.1053/ctrv.1999.0097>
- Lam, M., Adelstein, D.J., 1986. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* 8, 164–169.
- Lameire, N.H., Vanholder, R., 2004. Pathophysiology of ischaemic acute renal failure. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 18, 21–36.
- Lau, A.H., 1999. Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney Int.* 56, 1295–1298. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00687.x>
- Leonard, I., Zanen, J., Nonclercq, D., Toubreau, G., Heuson-Stiennon, J.A., Beckers, J.F., Falmagne, P., Schaudies, R.P., Laurent, G., 1994. Modification of immunoreactive

- EGF and EGF receptor after acute tubular necrosis induced by tobramycin or cisplatin. *Ren. Fail.* 16, 583–608.
- Levey, A.S., Greene, T., Beck, G.J., Caggiula, A.W., Kusek, J.W., Hunsicker, L.G., Klahr, S., 1999. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 10, 2426–2439.
- Liangos, O., Wald, R., O’Bell, J.W., Price, L., Pereira, B.J., Jaber, B.L., 2006. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* 1, 43–51. <https://doi.org/10.2215/CJN.00220605>
- Lieberthal, W., Triaca, V., Levine, J., 1996. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 270, F700–F708.
- Lin, H.Y.-H., Lee, S.-C., Lin, S.-F., Hsiao, H.-H., Liu, Y.-C., Yang, W.-C., Hwang, D.-Y., Hung, C.-C., Chen, H.-C., Guh, J.-Y., 2013. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict cisplatin-induced acute kidney injury better than albuminuria or urinary cystatin C levels. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 29, 304–311. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2012.10.004>
- Liu, H.E., Bai, K.-J., Hsieh, Y.-C., Yu, M.-C., Lee, C.-N., Chang, J.-H., Hsu, H.-L., Lu, P.-C., Chen, H.-Y., 2014. Multiple Analytical Approaches Demonstrate a Complex Relationship of Genetic and Nongenetic Factors with Cisplatin- and Carboplatin-Induced Nephrotoxicity in Lung Cancer Patients. *BioMed Res. Int.* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/937429>
- Liu, K.D., Himmelfarb, J., Paganini, E., Ikizler, T.A., Soroko, S.H., Mehta, R.L., Chertow, G.M., 2006. Timing of Initiation of Dialysis in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 1, 915–919. <https://doi.org/10.2215/CJN.01430406>
- Liu, M., Jia, Z., Sun, Y., Zhang, A., Yang, T., 2016. A H 2 S Donor GYY4137 Exacerbates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Mice. *Mediators Inflamm.* 2016, 8145785. <https://doi.org/10.1155/2016/8145785>

- Lo, L.J., Go, A.S., Chertow, G.M., McCulloch, C.E., Fan, D., Ordoñez, J.D., Hsu, C., 2009. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int.* 76, 893–899. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.289>
- Lu, L.H., Oh, D.-J., Dursun, B., He, Z., Hoke, T.S., Faubel, S., Edelstein, C.L., 2008. Increased macrophage infiltration and fractalkine expression in cisplatin-induced acute renal failure in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 324, 111–117. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.130161>
- Ludwig, T., Riethmüller, C., Gekle, M., Schwerdt, G., Oberleithner, H., 2004. Nephrotoxicity of platinum complexes is related to basolateral organic cation transport. *Kidney Int.* 66, 196–202. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00720.x>
- Luke, D.R., Vadie, K., Lopez-Berestein, G., 1992. Role of Vascular Congestion in Cisplatin-Induced Acute Renal Failure in the Rat. *Nephrol. Dial. Transplant.* 7, 1–7. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a091984>
- Mach, C.M., Kha, C., Nguyen, D., Shumway, J., Meaders, K.M., Ludwig, M., Williams-Brown, M.Y., Anderson, M.L., 2017. A retrospective evaluation of furosemide and mannitol for prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity. *J. Clin. Pharm. Ther.* 42, 286–291. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12509>
- Maeda, A., Ando, H., Ura, T., Muro, K., Aoki, M., Saito, K., Kondo, E., Takahashi, S., Ito, Y., Mizuno, Y., Fujimura, A., 2017. Differences in Urinary Renal Failure Biomarkers in Cancer Patients Initially Treated with Cisplatin. *Anticancer Res.* 37, 5235–5239. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11947>
- Maghnie, M., Cosi, G., Genovese, E., Manca-Bitti, M.L., Cohen, A., Zecca, S., Tinelli, C., Gallucci, M., Bernasconi, S., Boscherini, B., Severi, F., Aricò, M., 2000. Central Diabetes Insipidus in Children and Young Adults. *N. Engl. J. Med.* 343, 998–1007. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010053431403>
- Mandic, A., Hansson, J., Linder, S., Shoshan, M.C., 2003. Cisplatin Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Nucleus-independent Apoptotic Signaling. *J. Biol. Chem.* 278, 9100–9106. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210284200>
- Markman, M., 2003. Toxicities of the platinum antineoplastic agents. *Expert Opin. Drug Saf.* 2, 597–607.

- Markman, M., Cleary, S., Howell, S.B., 1986. Hypomagnesemia following high-dose intracavitary cisplatin with systemically administered sodium thiosulfate. *Am. J. Clin. Oncol.* 9, 440–443.
- Markmann, M., Rothman, R., Reichman, B., Hakes, T., Lewis, J.L., Jr, Rubin, S., Jones, W., Almadrones, L., Hoskins, W., 1991. Persistent hypomagnesemia following cisplatin chemotherapy in patients with ovarian cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 117, 89–90.
- Martin, M., Diaz-Rubio, E., Casado, A., López Vega, J.M., Sastre, J., Almenarez, J., 1992. Intravenous and oral magnesium supplementations in the prophylaxis of cisplatin-induced hypomagnesemia. Results of a controlled trial. *Am. J. Clin. Oncol.* 15, 348–351.
- Martins, N.M., Santos, N. a. G., Curti, C., Bianchi, M.L.P., Santos, A.C., 2008. Cisplatin induces mitochondrial oxidative stress with resultant energetic metabolism impairment, membrane rigidification and apoptosis in rat liver. *J. Appl. Toxicol.* JAT 28, 337–344. <https://doi.org/10.1002/jat.1284>
- Marullo, R., Werner, E., Degtyareva, N., Moore, B., Altavilla, G., Ramalingam, S.S., Doetsch, P.W., 2013. Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial redox status and bioenergetic functions. *PloS One* 8, e81162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081162>
- Mashhadi, M.A., Heidari, Z., Zakeri, Z., 2013. Mild hypomagnesemia as the most common Cisplatin nephropathy in Iran. *Iran. J. Kidney Dis.* 7, 23–27.
- Matsumura, E., Oshiro, Y., Miyagi, R., Kimura, R., Ashimine, S., Machida, N., Miyazato, M., Saito, S., 2012. [A case of renal salt wasting syndrome progressing to severe hyponatremia after gemcitabine-cisplatin chemotherapy]. *Hinyokika Kyo* 58, 425–429.
- Maurmann, L., Belkacemi, L., Adams, N.R., Majmudar, P.M., Moghaddas, S., Bose, R.N., 2015. A novel cisplatin mediated apoptosis pathway is associated with acid sphingomyelinase and FAS proapoptotic protein activation in ovarian cancer. *Apoptosis* 20, 960–974. <https://doi.org/10.1007/s10495-015-1124-2>

- Mavichak, V., Wong, N.L., Quamme, G.A., Magil, A.B., Sutton, R.A., Dirks, J.H., 1985. Studies on the pathogenesis of cisplatin-induced hypomagnesemia in rats. *Kidney Int.* 28, 914–921.
- Medscape, 2017. Proteinuria: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology.
- Megyesi, J., Safirstein, R.L., Price, P.M., 1998. Induction of p21WAF1/CIP1/SDI1 in kidney tubule cells affects the course of cisplatin-induced acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 101, 777–782. <https://doi.org/10.1172/JCI1497>
- Mello, J.A., Lippard, S.J., Essigmann, J.M., 1995. DNA adducts of cis-diamminedichloroplatinum(II) and its trans isomer inhibit RNA polymerase II differentially in vivo. *Biochemistry (Mosc.)* 34, 14783–14791.
- Miller, R.P., Tadagavadi, R.K., Ramesh, G., Reeves, W.B., 2010. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins* 2, 2490–2518. <https://doi.org/10.3390/toxins2112490>
- Mishra, J., Ma, Q., Prada, A., Mitsnefes, M., Zahedi, K., Yang, J., Barasch, J., Devarajan, P., 2003. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 14, 2534–2543.
- Miura, K., Goldstein, R.S., Pasino, D.A., Hook, J.B., 1987. Cisplatin nephrotoxicity: role of filtration and tubular transport of cisplatin in isolated perfused kidneys. *Toxicology* 44, 147–158.
- Moggs, J.G., Szymkowski, D.E., Yamada, M., Karran, P., Wood, R.D., 1997. Differential human nucleotide excision repair of paired and mispaired cisplatin-DNA adducts. *Nucleic Acids Res.* 25, 480–491.
- Montoro-Molina, S., Quesada, A., Zafra-Ruiz, P.V., O'Valle, F., Vargas, F., de Gracia, M.D.C., Osuna, A., Wangensteen, R., 2015. Immunological detection of glutamyl aminopeptidase in urine samples from cisplatin-treated rats. *Proteomics Clin. Appl.* 9, 630–635. <https://doi.org/10.1002/prca.201400096>
- Myers, A.L., Zhang, Y.-P., Kawedia, J.D., Trinh, V.A., Tran, H., Smith, J.A., Kramer, M.A., 2016. Stability study of carboplatin infusion solutions in 0.9% sodium chloride in polyvinyl chloride bags. *J. Oncol. Pharm. Pract. Off. Publ. Int. Soc. Oncol. Pharm. Pract.* 22, 31–36. <https://doi.org/10.1177/1078155214546016>
- Nangaku, M., 2004. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* 43, 9–17.

- Nasr, A.Y., Saleh, H.A., 2014. Aged garlic extract protects against oxidative stress and renal changes in cisplatin-treated adult male rats. *Cancer Cell Int.* 14, 92. <https://doi.org/10.1186/s12935-014-0092-x>
- Natarajan, G., Malathi, R., Holler, E., 1999. Increased DNA-binding activity of cis-1,1-cyclobutanedicarboxylatodiammineplatinum(II) (carboplatin) in the presence of nucleophiles and human breast cancer MCF-7 cell cytoplasmic extracts: activation theory revisited. *Biochem. Pharmacol.* 58, 1625–1629.
- Nishihara, K., Masuda, S., Shinke, H., Ozawa, A., Ichimura, T., Yonezawa, A., Nakagawa, S., Inui, K., Bonventre, J.V., Matsubara, K., 2013. Urinary chemokine (C-C motif) ligand 2 (monocyte chemotactic protein-1) as a tubular injury marker for early detection of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biochem. Pharmacol.* 85, 570–582. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.12.019>
- Núñez, R., Sancho-Martínez, S.M., Novoa, J.M.L., López-Hernández, F.J., 2010. Apoptotic volume decrease as a geometric determinant for cell dismantling into apoptotic bodies. *Cell Death Differ.* 17, 1665–1671. <https://doi.org/10.1038/cdd.2010.96>
- Oh, G.-S., Kim, H.-J., Shen, A., Lee, S.B., Khadka, D., Pandit, A., So, H.-S., 2014. Cisplatin-induced Kidney Dysfunction and Perspectives on Improving Treatment Strategies. *Electrolyte Blood Press. E BP* 12, 55–65. <https://doi.org/10.5049/EBP.2014.12.2.55>
- Oka, T., Kimura, T., Suzumura, T., Yoshimoto, N., Nakai, T., Yamamoto, N., Matsuura, K., Mitsuoka, S., Yoshimura, N., Kudoh, S., Hirata, K., 2014. Magnesium supplementation and high volume hydration reduce the renal toxicity caused by cisplatin-based chemotherapy in patients with lung cancer: a toxicity study. *BMC Pharmacol. Toxicol.* 15, 70–70. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-70>
- Oronsky, B., Caroen, S., Oronsky, A., Dobalian, V.E., Oronsky, N., Lybeck, M., Reid, T.R., Carter, C.A., 2017. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 80, 895–907. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3392-8>
- Ozkok, A., Edelstein, C.L., 2014. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *BioMed Res. Int.* 2014, 967826. <https://doi.org/10.1155/2014/967826>
- Pabla, N., Dong, Z., 2008. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 73, 994–1007. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002786>

- Park, S., Yoon, S.P., Kim, J., 2015. Cisplatin induces primary necrosis through poly(ADP-ribose) polymerase 1 activation in kidney proximal tubular cells. *Anat. Cell Biol.* 48, 66–74. <https://doi.org/10.5115/acb.2015.48.1.66>
- Pazhayattil, G.S., Shirali, A.C., 2014. Drug-induced impairment of renal function. *Int. J. Nephrol. Renov. Dis.* 7, 457–468. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S39747>
- Perazella, M.A., 2012. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 1713–1721. <https://doi.org/10.2215/CJN.02780312>
- Peres, L.A.B., Júnior, C., Da, A.D., Assumpção, R.A.B., Schäfer, A.J., Silva, A.L. da, Gaspar, A.D., Scarpari, D.F., Alves, J.B.F., Girelli Neto, R., Oliveira, T.F.T. de, Peres, L.A.B., Júnior, C., Da, A.D., Assumpção, R.A.B., Schäfer, A.J., Silva, A.L. da, Gaspar, A.D., Scarpari, D.F., Alves, J.B.F., Girelli Neto, R., Oliveira, T.F.T. de, 2014. Evaluation of the cisplatin nephrotoxicity using the urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with head and neck cancer. *J. Bras. Nefrol.* 36, 280–288. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140041>
- Pfeifle, C.E., Howell, S.B., Felthouse, R.D., Woliver, T.B., Andrews, P.A., Markman, M., Murphy, M.P., 1985. High-dose cisplatin with sodium thiosulfate protection. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 3, 237–244. <https://doi.org/10.1200/JCO.1985.3.2.237>
- Pianta, T.J., Succar, L., Davidson, T., Buckley, N.A., Endre, Z.H., 2017. Monitoring treatment of acute kidney injury with damage biomarkers. *Toxicol. Lett.* 268, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.01.001>
- Pizarro, A.M., McQuitty, R.J., Mackay, F.S., Zhao, Y., Woods, J.A., Sadler, P.J., 2014. Cellular Accumulation, Lipophilicity and Photocytotoxicity of Diazido Platinum(IV) Anticancer Complexes. *ChemMedChem* 9, 1169–1175. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201402066>
- Prada, M., Gastelbondo, R., González, L., Espitaletta, Z., Garcés, S., 2011. Mecanismos de nefrotoxicidad de los agentes quimioterápicos más comunes y sus manifestaciones clínicas. *Arch Latin Nefr Ped* 11, 112–135.
- Pubchem, n.d. Cisplatinum | Cl₂H₆N₂Pt+2 - PubChem [página web]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441203> (accedido el 17/03/17a).

- Pubchem, n.d. carboplatin | C6H14N2O4Pt - PubChem [página web]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/carboplatin> (accedido el 30/05/17b).
- Quesada, A., Vargas, F., Montoro-Molina, S., O'Valle, F., Rodríguez-Martínez, M.D., Osuna, A., Prieto, I., Ramírez, M., Wangensteen, R., 2012. Urinary Aminopeptidase Activities as Early and Predictive Biomarkers of Renal Dysfunction in Cisplatin-Treated Rats. *PLoS ONE* 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040402>
- Rabik, C.A., Dolan, M.E., 2007. Molecular Mechanisms of Resistance and Toxicity Associated with Platinating Agents. *Cancer Treat. Rev.* 33, 9–23. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.09.006>
- Ramesh, G., Reeves, W.B., 2004. Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibition of tumor necrosis factor-alpha. *Kidney Int.* 65, 490–499.
- Ramesh, G., Reeves, W.B., 2002. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J. Clin. Invest.* 110, 835–842.
- Rebillard, A., Lagadic-Gossman, D., Dimanche-Boitrel, M.-T., 2008. Cisplatin cytotoxicity: DNA and plasma membrane targets. *Curr. Med. Chem.* 15, 2656–2663.
- Reed, E., 1998. Nucleotide excision repair and anti-cancer chemotherapy. *Cytotechnology* 27, 187–201. <https://doi.org/10.1023/A:1008016922425>
- Reeves, W.B., Kwon, O., Ramesh, G., 2008. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 294, F731–F738. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00507.2007>
- Rivero-Sánchez, M., Rubio-Quiñones, J., Cozar-Carrasco, J., García-Gil, D., 2000. Insuficiencia renal aguda [online]. *Princ. Urgenc. Emerg. Cuid. Crít.* Disponible en: <http://tratado.uninet.edu/c0701i.html> (accedido el 11/06/17).
- Robbins, M.E.C., Campling, D., Whitehouse, E., Hopewell, J.W., Michalowski, A., 1990. Cisplatin-induced reductions in renal functional reserve uncovered by unilateral nephrectomy: an experimental study in the pig. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 27, 211–218. <https://doi.org/10.1007/BF00685715>

- Roos, W.P., Kaina, B., 2013. DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. *Cancer Lett.* 332, 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.007>
- Saad, A.A., Youssef, M.I., El-Shennawy, L.K., 2009. Cisplatin induced damage in kidney genomic DNA and nephrotoxicity in male rats: the protective effect of grape seed proanthocyanidin extract. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 47, 1499–1506. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.03.043>
- Saborio, P., Tipton, G.A., Chan, J.C.M., 2000. Diabetes Insipidus. *Pediatr. Rev.* 21, 122–129. <https://doi.org/10.1542/pir.21-4-122>
- Sahu, B.D., Kuncha, M., Putcha, U.K., Sistla, R., 2013. Effect of metformin against cisplatin induced acute renal injury in rats: A biochemical and histoarchitectural evaluation. *Exp. Toxicol. Pathol.* 65, 933–940. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2013.01.007>
- Sanchez-Gonzalez, P.D., Lopez-Hernandez, F.J., Perez-Barriocanal, F., Morales, A.I., Lopez-Novoa, J.M., 2011. Quercetin reduces cisplatin nephrotoxicity in rats without compromising its anti-tumour activity. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* 26, 3484–3495. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr195>
- Sancho-Martínez, S.M., Prieto, L., Blanco-Gozaolo, V., Fontecha-Barriuso, M., Vicente-Vicente, L., Casanova, A.G., Prieto, M., Pescador, M., Morales, A.I., López-Novoa, J.M., Martínez-Salgado, C., López-Hernández, F.J., 2015. Acute tubular necrosis: An old term in search for a new meaning within the evolving concept of acute kidney injury. *New Horiz. Transl. Med.* 2, 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.nhtm.2015.05.002>
- Sancho-Martínez, S.M., Prieto-García, L., Prieto, M., López-Novoa, J.M., López-Hernández, F.J., 2012. Subcellular targets of cisplatin cytotoxicity: an integrated view. *Pharmacol. Ther.* 136, 35–55. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.003>
- Santos, N. a. G., Catão, C.S., Martins, N.M., Curti, C., Bianchi, M.L.P., Santos, A.C., 2007. Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney

- mitochondria. Arch. Toxicol. 81, 495–504. <https://doi.org/10.1007/s00204-006-0173-2>
- Sauzay, C., White-Koning, M., Hennebelle, I., Deluche, T., Delmas, C., Imbs, D.C., Chatelut, E., Thomas, F., 2016. Inhibition of OCT2, MATE1 and MATE2-K as a possible mechanism of drug interaction between pazopanib and cisplatin. Pharmacol. Res. 110, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.05.012>
- Schilsky, R.L., Anderson, T., 1979. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. Ann. Intern. Med. 90, 929–931.
- Sener, G., Sehirli, O., Yegen, B.C., Cetinel, S., Gedik, N., Sakarcan, A., 2004. Melatonin attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats. J. Pineal Res. 37, 17–25.
- Shahbazi, F., Sadighi, S., Dashti-Khavidaki, S., Shahi, F., Mirzania, M., 2015. Urine ratio of neutrophil gelatinase-associated lipocalin to creatinine as a marker for early detection of cisplatin-associated nephrotoxicity. Iran. J. Kidney Dis. 9, 306–310.
- Sharp, C.N., Doll, M.A., Dupre, T.V., Shah, P.P., Subathra, M., Siow, D., Arteel, G.E., Megyesi, J., Beverly, L.J., Siskind, L.J., 2016. Repeated administration of low-dose cisplatin in mice induces fibrosis. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 310, F560-8. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00512.2015>
- Shimada, M., Itamochi, H., Kigawa, J., 2013. Nedaplatin: a cisplatin derivative in cancer chemotherapy. Cancer Manag. Res. 5, 67–76. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S35785>
- Shinke, H., Masuda, S., Togashi, Y., Ikemi, Y., Ozawa, A., Sato, T., Kim, Y.H., Mishima, M., Ichimura, T., Bonventre, J.V., Matsubara, K., 2015. Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients. Cancer Chemother. Pharmacol. 76, 989–996. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2880-y>
- Sierra-Camerino, R., Pedraza-López, S., Pérez-Ruilópez, M., Cózar-Carrasco, J., 2009. Nefropatía toxica [online]. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. Disponible en: <http://tratado.uninet.edu/c0702i.html> (accedido el 11/06/17).
- Singri, N., Ahya, S.N., Levin, M.L., 2003. Acute renal failure. JAMA 289, 747–751.

- Sinha, V., Vence, L.M., Salahudeen, A.K., 2013. Urinary tubular protein-based biomarkers in the rodent model of cisplatin nephrotoxicity: a comparative analysis of serum creatinine, renal histology, and urinary KIM-1, NGAL, and NAG in the initiation, maintenance, and recovery phases of acute kidney injury. *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.* 61, 564–568. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31828233a8>
- Sirota, J.C., Klawitter, J., Edelstein, C.L., 2011. Biomarkers of acute kidney injury. *J. Toxicol.* 2011, 328120. <https://doi.org/10.1155/2011/328120>
- Somani, S.M., Husain, K., Whitworth, C., Trammell, G.L., Malafa, M., Rybak, L.P., 2000. Dose-dependent protection by lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: antioxidant defense system. *Pharmacol. Toxicol.* 86, 234–241.
- Sridevi, P., Nhiayi, M.K., Wang, J.Y.J., 2013. Genetic disruption of Abl nuclear import reduces renal apoptosis in a mouse model of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cell Death Differ.* 20, 953–962. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.42>
- Stereoisomers: Geometric Isomers in Transition Metal Complexes [página web], 2014. Chem. Libr. Disponible en: https://chem.libretexts.org/Core/Inorganic_Chemistry/Coordination_Chemistry/Properties_of_Coordination_Compounds/Isomers/Stereoisomers%3A_Geometric_Isomers_in_Transition_Metal_Complexes (accedido el 30/05/17).
- Sterling, M., Al-Ismaili, Z., McMahon, K.R., Piccioni, M., Pizzi, M., Mottes, T., Lands, L.C., Abish, S., Fleming, A.J., Bennett, M.R., Palijan, A., Devarajan, P., Goldstein, S.L., O'Brien, M.M., Zappitelli, M., 2017. Urine biomarkers of acute kidney injury in noncritically ill, hospitalized children treated with chemotherapy. *Pediatr. Blood Cancer.* <https://doi.org/10.1002/pbc.26538>
- Strimbu, K., Tavel, J.A., 2010. What are Biomarkers? *Curr. Opin. HIV AIDS* 5, 463–466. <https://doi.org/10.1097/COH.0b013e32833ed177>
- Sung, M.J., Kim, D.H., Jung, Y.J., Kang, K.P., Lee, A.S., Lee, S., Kim, W., Davaatseren, M., Hwang, J.-T., Kim, H.-J., Kim, M.S., Kwon, D.Y., Park, S.K., 2008. Genistein protects the kidney from cisplatin-induced injury. *Kidney Int.* 74, 1538–1547. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.409>

- Supavekin, S., Zhang, W., Kucherlapati, R., Kaskel, F.J., Moore, L.C., Devarajan, P., 2003. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int.* 63, 1714–1724. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00928.x>
- Suzuki, S., Namiki, J., Shibata, S., Mastuzaki, Y., Okano, H., 2010. The Neural Stem/Progenitor Cell Marker Nestin Is Expressed in Proliferative Endothelial Cells, but Not in Mature Vasculature. *J. Histochem. Cytochem.* 58, 721–730. <https://doi.org/10.1369/jhc.2010.955609>
- Taber, S.S., Mueller, B.A., 2006. Drug-associated renal dysfunction. *Crit. Care Clin.* 22, 357–374, viii. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2006.02.003>
- Tekce, B.K., Uyeturk, U., Tekce, H., Uyeturk, U., Aktas, G., Akkaya, A., 2015. Does the kidney injury molecule-1 predict cisplatin-induced kidney injury in early stage? *Ann. Clin. Biochem.* 52, 88–94. <https://doi.org/10.1177/0004563214528312>
- Tishler, R.B., Calderwood, S.K., Coleman, C.N., Price, B.D., 1993. Increases in sequence specific DNA binding by p53 following treatment with chemotherapeutic and DNA damaging agents. *Cancer Res.* 53, 2212–2216.
- Traynor, J., Mactier, R., Geddes, C.C., Fox, J.G., 2006. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 333, 733–737. <https://doi.org/10.1136/bmj.38975.390370.7C>
- Tsang, R.Y., Al-Fayea, T., Au, H.-J., 2009. Cisplatin overdose: toxicities and management. *Drug Saf.* 32, 1109–1122. <https://doi.org/10.2165/11316640-000000000-00000>
- Uehara, T., Horinouchi, A., Morikawa, Y., Tonomura, Y., Minami, K., Ono, A., Yamate, J., Yamada, H., Ohno, Y., Urushidani, T., 2014. Identification of metabolomic biomarkers for drug-induced acute kidney injury in rats. *J. Appl. Toxicol.* JAT 34, 1087–1095. <https://doi.org/10.1002/jat.2933>
- Universidad de Vigo, 2017. Técnicas Histológicas. Tinción: Tinciones generales. [página web]. *Atlas Histol. Veg. Anim.* Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/5-general.php> (accedido el 25/06/17).
- Vaidya, V.S., Ferguson, M.A., Bonventre, J.V., 2008. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 48, 463–493. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094615>
- Valdivielso, J.M., Crespo, C., Alonso, J.R., Martínez-Salgado, C., Eleno, N., Arévalo, M., Pérez-Barriocanal, F., López-Novoa, J.M., 2001. Renal ischemia in the rat

- stimulates glomerular nitric oxide synthesis. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 280, R771-779.
- Velimirovic, M., Ziperstein, J.C., Fenves, A.Z., 2017. A case of chronic hypomagnesemia in a cancer survivor. *Hosp. Pract.* 1995 45, 58–64. <https://doi.org/10.1080/21548331.2017.1286924>
- Vermeulen, E.A., Vervloet, M.G., Lubach, C.H., Nurmohamed, S.A., Penne, E.L., 2017. Feasibility of long-term continuous subcutaneous magnesium supplementation in a patient with irreversible magnesium wasting due to cisplatin. *Neth. J. Med.* 75, 35–38.
- Vermorken, J.B., 2001. The integration of paclitaxel and new platinum compounds in the treatment of advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 11 Suppl 1, 21–30.
- Waikar, S.S., Bonventre, J.V., 2008. Biomarkers for the Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Nephron Clin. Pract.* 109, c192–c197. <https://doi.org/10.1159/000142928>
- Wei, Q., Dong, G., Yang, T., Megyesi, J., Price, P.M., Dong, Z., 2007. Activation and involvement of p53 in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 293, F1282-1291. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00230.2007>
- Winston, J.A., Safirstein, R., 1985. Reduced renal blood flow in early cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Am. J. Physiol.* 249, F490-496.
- Wisnovsky, S.P., Wilson, J.J., Radford, R.J., Pereira, M.P., Chan, M.R., Laposa, R.R., Lippard, S.J., Kelley, S.O., 2013. Targeting Mitochondrial DNA with a Platinum-Based Anticancer Agent. *Chem. Biol.* 20, 1323–1328. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.08.010>
- Wong, N.L., Mavichak, V., Magil, A.B., Sutton, R.A., Dirks, J.H., 1988. Sodium thiosulfate prevents cisplatin-induced hypomagnesemia. *Nephron* 50, 308–314.
- Yamamoto, Y., Watanabe, K., Matsushita, H., Tsukiyama, I., Matsuura, K., Wakatsuki, A., 2017. The Incidence of Cisplatin-induced Hypomagnesemia in Cervical Cancer Patients Receiving Cisplatin Alone. *Yakugaku Zasshi* 137, 79–82. <https://doi.org/10.1248/yakushi.16-00185>
- Yasuhara, H., Imagawa, A., Koike, N., Ueta, E., Matsumi, A., Terasawa, H., Sakae, H., Takeuchi, K., Fujihara, M., Endo, H., Jinno, H., Moriya, A., Hata, H., Nakatsu, M.,

- Ando, M., 2015. [A case of renal salt-wasting syndrome during chemotherapy for advanced gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 42, 225–227.
- Yu, C.-C., Chien, C.-T., Chang, T.-C., 2016. M2 macrophage polarization modulates epithelial-mesenchymal transition in cisplatin-induced tubulointerstitial fibrosis. *BioMedicine* 6, 5. <https://doi.org/10.7603/s40681-016-0005-5>
- Yuasa, T., Yano, R., Izawa, T., Kuwamura, M., Yamate, J., 2014. Calponin expression in renal tubulointerstitial fibrosis induced in rats by Cisplatin. *J. Toxicol. Pathol.* 27, 97–103. <https://doi.org/10.1293/tox.2013-0048>
- Zhang, B., Ramesh, G., Norbury, C.C., Reeves, W.B., 2007. Cisplatin-induced nephrotoxicity is mediated by tumor necrosis factor-alpha produced by renal parenchymal cells. *Kidney Int.* 72, 37–44. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002242>
- Zhang, D., Liu, Y., Wei, Q., Huo, Y., Liu, K., Liu, F., Dong, Z., 2014. Tubular p53 regulates multiple genes to mediate AKI. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 25, 2278–2289. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080902>
- Zhang, W., Zhang, L., Chen, Y.-X., Xie, Y.-Y., Zou, Y.-F., Zhang, M.-J., Gao, Y.-H., Liu, Y., Zhao, Q., Huang, Q.-H., Chen, N., 2014. Identification of nestin as a urinary biomarker for acute kidney injury. *Am. J. Nephrol.* 39, 110–121. <https://doi.org/10.1159/000358260>
- Zubowska, M., Wyka, K., Fendler, W., Młynarski, W., Zalewska-Szewczyk, B., 2013. Interleukin 18 as a Marker of Chronic Nephropathy in Children after Anticancer Treatment. *Dis. Markers* 35, 811–818. <https://doi.org/10.1155/2013/369784>

