

11237

202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
Division de Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL DEL NOROESTE

TECNICAS DE SOBREDIATRACION EN EL MANEJO  
CON CIS - PLATINO

TESIS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA  
DR. ARTURO VALDEZ ROCHA

HOSPITAL DE GINECO - PEDIATRIA



IMSS CD.

OBREGON, SON.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1988 - 1991



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E :

INTRODUCCION Y JUSTIFICACION.....	PAG.	1
MATERIAL Y METODOS.....	PAG.	18
RESULTADOS.....	PAG.	21
CONCLUSIONES.....	PAG.	25
GRAFICAS.....	PAG.	27
BIBLIOGRAFIA.....	PAG.	44

## INTRODUCCION

Existen dos tipos de fármacos usados para el tratamiento de cualquier enfermedad: Los que suprimen los síntomas sin eliminar la causa de la enfermedad y los que curan. Puede considerarse como el primer éxito de la quimioterapia sustancias como la Chinchona y la Ipecacuana descubiertas de manera accidental en el siglo XVII para el tratamiento de la Malaria, fueron usadas sin saber las causas de la enfermedad, la naturaleza de los fármacos ni su modo de acción. Sin embargo, servían. (1).

El primero en establecer el término de quimioterapia fue Paul Ehrlich quien entre 1903 y 1915 dedicó la mayor parte de su atención al desarrollo de agentes quimioterapéuticos, del mismo modo como hoy se identifican fármacos anticancerosos. (1,2). Subrayó el valor de los modelos de animales enfermos para estudiar los efectos de los fármacos.

Los paralelismos entre el desarrollo de fármacos anticancerosos y agentes antiinfecciosos son notables. La introducción de los arsenicales por Ehrlich en 1910 es un paradigma del trabajo sobre quimioterapia del cáncer de los años 60. (1). El trabajo de Ehrlich fue un hito importante porque probó que podrían

curarse las enfermedades infecciosas principalmente la sífilis, en los roedores y en el hombre y que el modelo a base de roedores era predictivo para la efectividad en el hombre. Esto se ha demostrado también en el caso de los fármacos anticancerosos.

Erhlich descubrió el primer agente alquilante en 1898; sin embargo, este hallazgo no se aplicó al tratamiento de las neoplasias humanas hasta casi 50 años después. (1).

La investigación del tratamiento del cáncer ganó importancia a principio de siglo con tres líneas principales de investigación. La primera fue el desarrollo de los principios de la cirugía oncológica que llevaron Halsted en 1894 a proponer la resección en bloque como parte de una operación de cáncer, concretamente la mastectomía radical. (1). Aproximadamente, al mismo tiempo Rontgen descubrió los rayos x y ofreció a los médicos un segundo método para tratar el cáncer localizado. (1). El tercer avance tuvo sus raíces en el trabajo de Paúl Erhlich. Su uso de modelo con roedores para las enfermedades infecciosas llevó a George Clowes, del Roswell Parck Memorial Institute de Búfalo, a desarrollar nuevas cepas de roedores que podría transmitir tumores de los roedores transplantados, a principios de siglo. Tales modelos han servido desde entonces como campo de experimentación

de potenciales agentes quimioterapéuticos del cáncer. Los agentes alquilantes se desarrollaron en el programa militar secreto del gas en ambas guerras mundiales. El efecto de dichos gases fue probado por primera vez en personas con enfermedad de Hodgkin en 1943, en la Universidad de Yale, pero debido a la naturaleza secreta del programa militar del gas no se publicó el trabajo hasta 1946. (1). La demostración de revisiones en cánceres humanos tratados farmacológicamente causó un gran entusiasmo, llevando a una experimentación acelerada y a un posterior desencanto al ver que los tumores volvían a crecer. Los primeros ensayos con fármacos antineoplásicos toparon con los mismos obstáculos que habían encontrado los primitivos estudios sobre las enfermedades infecciosas: Resistencia a los fármacos y dificultades con las dosis e intervalos de administración, problemas éstos que sólo en la actualidad se comprenden con claridad.

Tras la observación de Farver sobre los efectos del ácido fólico sobre el crecimiento de las células leucémicas en niños con leucemia linfoblástica y el desarrollo de los antifólicos como fármacos contra el cáncer, la quimioterapia del cáncer empezó a cobrar importancia.

#### **PRINCIPIOS BIOLÓGICOS.**

La quimioterapia del cáncer es el tratamiento de las metá

tasis, la capacidad de curar el cáncer con medidas locales (cirugía y radioterapia) está limitada por la presencia de metástasis viables fuera del campo de tratamiento, realidad esta que no fue bien comprendida hasta las dos últimas décadas. Los tumores con capacidad de invadir el estroma circundante y atravesar las membranas basales siempre desprenden células que van creciendo. Algunas de estas células son capaces de establecer clones metastásicos incluso antes de que el tumor primario sea detectado.

Utilizando como modelo la leucemia murina L 1210, Skipper y Cols. formularon los principios fundamentales de quimioterapia los primeros años de la década de los 60. (1,2,17).

La leucemia L-1210 no se parece a ningún tumor humano con la posible excepción del Linfoma de Burkitt. Dado que la leucemia L-1210 es un tumor de rápido crecimiento con un alto porcentaje de células que sintetizan activamente DNA en un momento dado (70%), y debido a que tiene una fracción de crecimiento del 100%, su ciclo vital es consistente y predecible. En cambio los ciclos celulares de los tumores del hombre son heterogéneos y prolongados.

El número de células que sintetizan DNA o activas en el ciclo (la fracción de crecimiento) es pequeño, muchas células que forman parte de masas tumorales no son clónagenas y muchas de ellas

no pueden generar metastásis . No se consiguió información acerca de las características de crecimiento de tejido normal de los tumores del hombre hasta comienzo de los años 60.

Skipper determinó cuantitativamente los efectos de la quimioterapia sobre las células cancerosas. Clarificó la influencia de la cantidad total de células cancerosas en el organismo al principio del tratamiento,(1).

La destrucción del 99.99% de las células tumorales, proporción que puede parecer enorme a la mayoría de los clínicos, equivale sólo a un logaritmo Kill de 5 y no conseguirá la curación del paciente a no ser inoculo inicial sea pequeño, quizá del orden de  $10^4$  células o aún menor,(1,2). Si se administra múltiples tratamientos, la eliminación neta de células tumorales por cada tratamiento es la suma de células supervivientes, más la población que rebrota antes del próximo tratamiento.

En la cinética de orden cero, una dosis dada del fármaco eliminará un número constante de células independientemente de la masa total.

Skipper demostró que los fármacos anticancerosos en su mayoría matan a las células tumorales con una cinética de primer orden, es decir, una determinada dosis del fármaco matará una fracción constante de la población de células independientemente de su



cantidad total. por lo tanto la probabilidad de erradicar un cáncer es mayor cuando el tamaño de la población es pequeña. Esto es particularmente dado que los datos de la cinética celular en modelos animales indican que la fracción de crecimiento aumenta con la disminución del tamaño tumoral o al contrario cuando la masa tumoral aumenta el crecimiento disminuye por una reducción de la fracción de crecimiento, (1,2).

Contrariamente a la opinión popular entre los médicos el efecto destructor de los agentes quimioterápicos del cáncer tiene una selectividad definida para las células cancerosas no se dividen más aprisa que su correspondiente tejido normal, la población de células cancerosas tienen generalmente una mayor fracción de crecimiento.

#### **PRINCIPIOS FARMACOLOGICOS.**

La célula cancerosa presenta una diana variable y móvil a los fármacos. La interrelación entre la farmacocinética del fármaco anticanceroso y la cinética celular, es primordial para la quimioterapia anticancerosa en la clínica.

Casi todos los fármacos anticancerosos comparten dos propiedades comunes: Actúan sobre las síntesis de DNA y no afectan las células en reposo, a no ser que dicha célula se divida inmediatamente después de la exposición al fármaco, (2,17).

La razón más importante para el fracazo del tratamiento es la resistencia farmacológica. Esta se dá en poblaciones celulares porque algunas células son resistentes de nuevo al agente ó agentes usados, o bien por el desarrollo de cepas celulares resistentes bajo la presión de la exposición al fármaco.

Goldie y Colman indican que la probabilidad de que existan clones resistentes aumenta con el tamaño tumoral, (Fig. 3).

La dosificación adecuada constituye el factor más importante para el clínico que aplica los principios de quimioterapia. En el tratamiento cotidiano de los tumores quimiosensibles el hecho de redondear la dosis a la baja constituye probablemente la razón principal del fracaso de obtener el máximo beneficio de cualquier esquema terapéutico. Pequeños cambios en la dosis pueden acarrear grandes cambios en el índice de respuesta, (2,3,4,5,6).

Las dosis crecientes de fármacos inefectivos, sólo o combinados, sólo produce normalmente un incremento de la toxicidad en lugar del efecto terapéutico.

Las cuestiones de dosis y pautas tienen gran importancia para el uso de la quimioterapia. En todos los casos, el tratamiento de sostén implica una reducción de los fármacos individuales ó una eliminación de fármacos utilizados en la inducción de tratamien-

to ó bien una ampliación de los intervalos entre los ciclos.

Todas las pruebas señalan firmemente la postura de que el programa que inicialmente produce un máximo efecto citocida, debería continuarse durante un tiempo óptimo antes de reducir la dosis para favorecer un programa de mantenimiento.

Toda la filosofía de la quimioterapia de mantenimiento en tumores quimiosensibles debe ser revisada.

#### **CLASIFICACIONES.**

Los agentes antineoplásicos, desde el punto de vista de su acción sobre el ciclo celular se clasifican en : Fármacos ESPECIFICOS del ciclo celular, son de utilidad cuando la fracción de crecimiento tumoral es rápida y, en fármacos NO ESPECIFICOS del ciclo celular los cuales se emplean en las neoplasias con fracción de crecimiento lento o moderado, (1,2,3 y 4).

El mecanismo de acción de los citostáticos es muy variado, sin embargo en forma muy general se puede decir que ejercen su actividad sobre las proteínas celulares, el ácido dexoxiribonucleico y/o el ácido ribonucleico.

Desde el punto vista farmacológico, estos agentes se pueden dividir en cinco grupos : (6,7,8).

- 1) ALCALOIDES
- 2) ALQUILANTES
- 3) ANTIBIOTICOS
- 4) ANTIMETABOLICOS
- 5) MISCELANEOS

(ver esquema Fig. 4).

El cis-platino pertenece al grupo de los miceláneos y es uno de los numerosos complejos de coordinación del platino, cuya eficacia antineoplásica potencial se reconoció por primera vez en 1965, (1,2).

Tiene una configuración plana cuadrada con un átomo central de platino rodeado por átomos de cloro y amoniaco en posición cis. (ver Fig. 5 y 6).

El cis-diaminodicloroplatino CDDP, es el único compuesto de metal pesado de uso común en la terapéutica quimioterápica antitumoral y, por tanto, posee un mecanismo de acción y un espectro de efectos biológicos único dentro de este grupo de fármacos.

La actividad antitumoral del CDDP se comprende mejor al examinar sus propiedades químicas y solución acuosa. El platino, metal pesado divalente, se enlaza con dos grupos que pueden ser fácilmente liberados, los iones cloruros; en transposición a los grupos cloruros se hayan dos iones amonio firmemente unidos por un

enlace covalente. Sólo la estructura cis-dicloro posee actividad antitumoral. El isómero trans-DDP, carece de actividad citotóxica, posiblemente por su incapacidad para formar enlaces dentro de las cadenas de DNA. Los dos iones cloruro experimentan un lento desplazamiento por el agua, proceso que puede acelerarse en ambiente con concentraciones bajas de cloruro (en el interior de la célula) y generan un compuesto hidratado cargado positivamente. Estos compuestos activados pueden reaccionar con los puntos núcleos filicos del DNA, RNA ó proteínas para formar enlaces covalentes bifuncionales semejantes a las reacciones alquilantes. Los puntos preferidos de reacción son: El N7 de la guanina y el N3 de la citosina, (1,3). Pueden formar una gran variedad de enlaces covalentes, bifuncionales o monofuncionales, que incluyen enlaces intracatenarios, enlaces intercatenarios, y complejos DNA proteínas. La formación de puentes intracatenarios, pueden constituir un hecho importante en el mecanismo de acción del cis DDP, ya que el trans-DDP es incapáz de formar este tipo de enlaces.

Las consecuencias de acción del cis-DDP sobre el DNA incluyen cambios de conformación del DNA e inhibición de la síntesis del DNA.

No se conoce completamente la ciclodependencia del cis-DDP. Pa-

rece que algunas células son más sensibles a este fármaco si se exponen durante la fase G<sub>1</sub> (intermitótica), posiblemente por el retraso en la formación de los enlaces, hecho que sería máximo durante la fase S siguiente. Durante el tratamiento se induce un retraso en el paso a la fase S y al ciclo celular posterior. (1,2,3,17 y 18).

Poco se conoce de los mecanismos de resistencia al cis-platino. Al parecer la sensibilidad al fármaco depende de la capacidad para prevenir (através de reacciones sulfidrílo) o re parar los enlaces del DNA.

#### **FARMACOLOGIA CLINICA.**

El CDDP se determina cuantitativamente con facilidad en los líquidos biológicos por espectrometría de absorción atómica, técnica de alta sensibilidad (al rededor de 0.3 mcg/ml.) y especificidad, pero no puede realizarse adecuadamente en los laboratorios farmacológicos.

La eliminación del platino del plasma ocurre durante la hora siguiente a la inyección, pero posteriormente los niveles lentamente, dado el enlace covalente del fármaco con las proteínas plasmáticas. El platino libre, presumiblemente el fármaco pro r pulsor o su derivado hidratado, desaparece con una vida media de

20-30 minutos. La concentración máxima del fármaco se aproxima a 2.5 por 10<sup>-5</sup> M cuando se administra a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>. Se elimina por la orina entre el 20-75% de la dosis en las 24 horas. Que siguen a su administración, mientras que la fracción restante representa la cantidad del fármaco que permanece ligado a los tejidos o a las proteínas plasmáticas. (2,10,13,15,23 y 24).

El CDDP es excretado por la orina por filtración glomerular de los complejos de platino libre como el cis-DDP propiamente dicho o derivados de bajo peso molecular. También se ha observado la existencia de secreción tubular de CDDP en los animales.

El método de administración clínica del CDDP está determinado por sus principales efectos tóxicos. Dada su potencial nefrotoxicidad el CDDP se administra normalmente después de un período de hidratación. La diuresis inducida por manitol ó furosemide no altera la farmacocinética del CDDP. La diuresis salina puede prevenir la nefrotoxicidad causada por las dosis altas de cis-platino (4,23 y 24).

sin hidratación previa apropiada, la incidencia de toxicidad renal llega a 30% de los pacientes que han recibido de 50 a 75 mg/m<sup>2</sup> por dosis. en los animales se observa alteración del túbulo proximal y distal, mientras que en el hombre, el hallazgo pa-

tológico principal es una necrosis de coagulación del epitelio del tubulo distal y de los conductos colectores. En los pacientes con toxicidad renal por CDDP se ha observado una reducción del flujo sanguíneo renal y de la velocidad de filtración glomerular, así como una serie de cambios en la función tubular que incluye pérdidas de magnesio y excreción de proteínas de elevado peso molecular.

con una hidratación correcta la mayoría de los pacientes pueden tolerar ciclos repetidos de tratamiento sin mostrar alteraciones clínicas de la función renal.

los pacientes tratados con CDDP presentan náuseas y vómitos frecuentes y persistentes que remiten parcialmente con los antieméticos convencionales. La mielodepresión suele ser moderada con las dosis clínicas habituales, pero puede llegar a ser clínicamente significativa en pacientes que han recibido previamente otros tipos de tratamiento mielodepresores o en los que reciben poliquimioterapia. Se ha observado leucopenia y trombocitopenia y, después de tratamientos prolongados, anemia valorable.

Otros posibles efectos tóxicos son neuropatía sensitiva distal que puede aparecer después de tratamiento prolongado, y reacciones de hipersensibilidad, como urticarias, sibilancias o hipotensión que pueden evitarse con la administración previa de;



antihistaminicos y corticoides. El CDDP es mutágeno para las células de los mamíferos y carcinógeno en todos los animales.

Jaffe y Cois. en el M.D. Anderson en Texas demostró una clara relación entre la alteración de la depuración de creatinina y la toxicidad renal con dosis acumulativas de CDDP en 30 pacientes con osteosarcoma manejados intraarterialmente o intravenosamente se demostró que hay efectos deletéreos con las dosis acumulativas de CDDP manifestadas como una reducción progresiva en la depuración de creatinina y retardo en la excreción de metotrexato utilizado en estos pacientes (9 y 23). La primera indicación de daño renal inducido por toxicidad secundaria a CDDP se manifestó por una dosis acumulativa de  $450 \text{ mg/m}^2$  e inclusive al terminar el tratamiento antineoplásico el daño renal permaneció. La eficacia terapéutica potencial del CDDP ha sido reconocida gradualmente. En los últimos años se ha demostrado una notable actividad del fármaco en un amplio grupo de neoplasias, en primer lugar sobre las células germinales, (2). En los carcinomas de testículos, y en los carcinomas de ovario el CDDP obtiene como agente único el 45% y el 30% respectivamente de remisiones completas más parciales. Además de estas indicaciones, el tratamiento monoterapéutico con CDDP es eficaz en el carcinoma de vejiga, de cuello de útero, en el microcítico de pulmón en el

neuroblastoma, el osteosarcoma y en los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. En estas neoplasias las respuestas objetivas varían del 20 al 35%. En todas las neoplasias anteriormente citadas el CDDP ha sido recientemente evaluado en combinación con otros fármacos. Hay sinergismo con numerosos agentes citotóxicos con el CDDP como por ejemplo la vinblastina, VP-16, la ciclofosfamida, la adriamicina y la bleomicina. No hay discusión que en los tumores testiculares la asociación PVB obtienen respuestas objetivas en cerca del 85% de los casos con los porcentajes de respuestas variables entre el 40 y 60%.

Las dosis convencionales varían mucho en relación al tipo de tumor. Generalmente el CDDP es inyectado intravenosamente en infusión rápida. De todos modos, en algunos casos el fármaco se administra en infusión lenta de 6 a 120 horas consecutivas. En la dilución del fármaco es de fundamental importancia usar soluciones acuosas de bajo contenido de cloro como solución glucosada u otros similares que convierten en inestable al producto comprometiendo su eficacia. Los esquemas de administración más frecuentes usados son los siguientes: 50-120 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3-4 semanas; 15-20 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días repetido cada 3-4 semanas; 50 mg. en los días 1 y 8 y repetir cada 4 semanas.

Un ejemplo de esto y que ha demostrado de acuerdo a la tendencia

actual ser de mayor utilidad, es la aplicación intralesional del CDDP en diversas neoplasias como lo demuestra Jaffe y Cols. (4) en un estudio realizado en 1983 en el M.D. Anderson en Huston Texas con la aplicación del CDDP intraarterial en pacientes con osteosarcoma. Se utilizaron dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> intraarteriales en 3-4 ciclos obteniendo una respuesta de hasta el 50% de destrucción tumoral en 9 pacientes y una destrucción tumoral total en 2 pacientes, demostrando que el CDDP intraarterial tiene la capacidad de alcanzar concentraciones locales elevadas con una penetración tumoral adecuada, además de que es seguro y efectivo en producir respuesta clínica.

En 1987 Tattersall y Cols en el Hospital del Principe Alfredo en Australia demostraron la utilidad de la quimioterapia regional por infusión intraarterial con CDDP en pacientes con sarcomas en hombro, pelvis y cadera, encontrando una respuesta en 5 de 8 pacientes sometidos a un régimen de 100 mg/m<sup>2</sup> intraarterial cada 3-4 semanas en un promedio de 4 ciclos, (7).

En base a los datos previamente descritos, decidimos realizar un trabajo de investigación en el servicio de oncología pediátrica del Hospital de Gineco-Pediatría del CMNNO, ya que previamente no existe reporte alguno de trabajos realizados en el noroeste del país en relación a las técnicas de aplicación del cis-plati-

no y mucho menos existían antecedentes en nuestra unidad. Decidimos realizar un análisis de las complicaciones inherentes al manejo del CDDP con 2 técnicas de sobrehidratación siendo nuestro cuestionamiento establecido en las siguientes interrogantes : ¿en pacientes pediátricos con procesos neoplásicos tratados con cis-platino, la sobrehidratación de 24 horas previas al tratamiento muestra diferentes frecuencias de efectos adversos comparados con los pacientes que reciben sobrehidratación 2 horas previas al manejo ?.

¿Es factible realizar en nuestro medio una correlación clínico laboratorial de los efectos adversos más frecuentes en pacientes manejados con cis-platino ?.

¿Las alteraciones reportadas en la literatura se presentan también en la población adscrita a nuestro servicio cuando son manejadas con cis-platino?.

**MATERIAL Y METODOS.**

Se estudiaron 27 pacientes que requirieron manejo con cis-platino por diversas patologías neoplásicas en edad pediátrica hasta recabar un total de 60 ciclos en el area de oncología pediátrica de CMNNo, del 10 de Agosto al 31 de Diciembre de 1990.

Se incluyeron aquellos pacientes que se encontraron bajo tratamiento oncológico y que recibían en el esquema de quimioterapia cis-platino independientemente del ciclo de quimioterapia al que acudieron.

Se excluyeron pacientes con neoplasias en fase terminal, con alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, renal, que presentaran otro y/o nefrotoxicidad y cualquier alteración hematológica que obligara a disminuir la dosis al menos del 50% de la dosis calculada de acuerdo a su protocolo inicial.

Se emplearon dos esquemas de sobrehidratación con distribución al azar en dos grupos que se denominaron A y B respectivamente, asignándoseles el color azul y rojo de similar manera. El grupo A recibió sobrehidratación con sol. glucosada al 5%, sol. salina al 0.9% a una relación de 1:1, realizándose el cálculo a 3000 ml/m<sup>2</sup>sc, se alcalinizó la orina con bicarbonato de sodio calcu

lado a 100 meq/m<sup>2</sup>sc, se utilizó potasio en cloruro a 40 meq/m<sup>2</sup>sc, se administró furosemide a 2 mg/k en tres dosis para un tiempo de aplicación de 24 horas.

El grupo B recibió sol. glucosada al 5% y solución salina al 0.9% en una dilución de 1:1 calculada a 3000 ml/m<sup>2</sup>sc dividiendo el total en tercios para su administración. se alcalinizó la orina con bicarbonato de sodio a 100 mg/m<sup>2</sup>sc y se dividió el total en tercios para su aplicación, de igual manera se administró cloruro de potasio a razón de 40 meq/m<sup>2</sup>sc y se añadió manitol al 20% a 0.5 g/k/dosis para una infusión de las mezclas en dos horas previas a la administración del cis-platino.

A ambos grupos se le administró alopurinol a una dosis estandar de 300 mg/día a mayores de 8 años y 150 mg/día a menores de 8 años.

Se administraron antieméticos de manera independiente al regimen de sobrehidratación con los siguientes fármacos: Hidrocortisona, Metoclopramida, Difenhidramina, Difenidol, Dexametasona y Clopromacina.

Se tomó control de laboratorio previos a la administración de la quimioterapia que incluyeron : Química Sanguinea, pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática completa, calcio, fósforo y magnesio, ácido úrico, electrolitos séricos, zinc, co-

bre y fosfatasa alcalina.

La recolección de datos se hizo por residente de tercer año de pediatría, enfermera pediátra, química bióloga, y médico de base.

Se determinó con tiras reactivas las mediciones semicuantitativas del Ph urinario.

**RESULTADOS.**

Se estudiaron 27 pacientes en un total de 60 ciclos de quimioterapia que incluyeran en su regimen la aplicación de cis-platino, en el area de oncología pediátrica del Hospital de Gineco-pediatria del CMNNO en un lapso comprendido del 19 de Agosto al 31 de Diciembre de 1990, (tabla 1).

En ambos grupos predominó el sexo masculino sobre el femenino representando el 66% de los pacientes sobrehidratados en 24 horas, y el 86.6% en los sobrehidratados en dos horas, representando el sexo femenino en ambas muestras el 33.3% y el 13.3% respectivamente, (ver grafs. 1 y 2).

La edad promedio en el grupo de 24 horas fue de 10.6 años con un mayor porcentaje en las edades correspondientes entre 5-14 años con un 66.6% (20 pacientes), (graf. 4).

La edad promedio para el grupo de sobrehidratados de dos horas fue de 9.3 años correspondiendo al 56.6% los pacientes entre los 5-9 años (17 pacientes), (graf. 3).

Se administraron ciclos de cis-platino como monoquimioterapia en el 46.6% de pacientes (14) de los sobrehidratados en 24 horas y poli-quimioterapia en 16 pacientes 53.3% de este mismo grupo (ver cuadro 1).



En el grupo de sobrehidratación de dos horas se administró cis-platino como monoquimioterapia en 13.3% de los pacientes (4) y poli-quimioterapia en el 86.6% de los pacientes (26) (ver cuadro 1).

Del grupo de 24 horas recibieron 25 pacientes 83.3% alopurinol de acuerdo a lo establecido y en 5 pacientes 16.5% no se administró.

En el grupo de sobrehidratación de dos horas solo el 33.3% de los pacientes (10) recibieron alopurinol a las dosis establecidas.

Se presentó una diuresis horaria promedio de 3.37 ml. de los pacientes sobrehidratados en 24 horas y de 2.3 ml. en los pacientes sobrehidratados en dos horas (ver graf. 5).

El pH urinario promedio de los sobrehidratados en 24 horas fue de 7.21 en comparación de los sobrehidratados en dos horas que fue de 6.7 (ver graf. 6).

Dentro de los exámenes de laboratorio en lo que se refiere a las pruebas de funcionamiento hepático, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p > \alpha$ ) y las diferencias observadas en 3 pacientes del grupo sobrehidratado en 24 horas se atribuyeron al azar.

En las pruebas de funcionamiento renal el 100% de los pa-

cientes mostraron una normalidad que no ameritó manejo estadístico.

En el grupo de 24 horas se obtuvo un promedio en la determinación cuantitativa de calcio de 6.8 mg/dl en comparación al grupo sobrehidratado en dos horas que fue de 5.2 mg/dl, encontrándose hipocalcemia sintomática en 3 pacientes de este último grupo sin que existiera una diferencia estadísticamente significativa.

El fósforo en el grupo de sobrehidratación de 24 horas presentó un promedio de 3 mg/dl y de 2.8 mg/dl en el grupo sobrehidratado en 2 horas, no existiendo diferencia estadísticamente significativas.

El magnesio, característicamente en los pacientes en los que se reportó, siempre estuvo por debajo de los niveles normales como lo representa el 70% de los pacientes sobrehidratados en 24 horas, y el 66.6% en los sobrehidratados en 2 horas sin existir diferencia estadísticamente significativa.

En relación a los electrolitos se obtuvieron cifras promedio del sodio, cloro y potasio por debajo de lo normal en ambos grupos, sin correlación clínica de hiponatremia en ningún paciente y sin reportarse datos compatibles con desequilibrio hídroelectrolítico, sin existir diferencia estadísticamente signi-

ficativa a los resultados observados en ambos grupos.

Las determinaciones de zinc mostraron como resultado promedio en los sobrehidratados de 24 horas de 199.54 ug/ml y de 144.69 ug/ml en el grupo sobrehidratado en 2 horas, lo que estadísticamente no fue significativo ( $p < 0.05$ ).

El cobre mostró en el grupo sobrehidratado en 24 horas un valor promedio de 126.5 ug/ml y en el grupo tratado en 2 horas de 104.7 ug/ml no existiendo diferencia estadísticamente significativa.

Se presentaron náuseas y vómitos en el 43.3% de los pacientes sobrehidratados en 2 horas, a diferencia del 53.3% de los pacientes sobrehidratados en 24 horas, no se presentó este fenómeno en el 46.6% de los pacientes sobrehidratados en 24 horas y en el 43.3% (13) de los pacientes sobrehidratados en 2 horas, no habiéndose determinado en 2 pacientes 6.6% de los sobrehidratados en 2 horas lo que estadísticamente no fue significativo (ver fig. 1 , 2 y cuadro 5).

### CONCLUSIONES.

- 1.- No existió diferencia en cuanto a alteraciones electro  
líticas en ambos grupos.
- 2.- No existió diferencia en las pruebas de funcionamiento  
renal en ambos grupos.
- 3.- No existió diferencia en las pruebas de funcionamiento  
hepático en ambos grupos.
- 4.- No existió diferencia en la presentación de náuseas y  
vómitos en ambos grupos.
- 5.- No existió diferencia en la determinación de zinc y co-  
bre en ambos grupos.
- 6.- No existió diferencia en la determinación de calcio,  
fósforo y magnesio en ambos grupos.
- 7.- No se encontró hipozincemia ni hipocupremia en los pa-  
cientes de nuestro estudio lo que va en contra de lo  
reportado en la literatura mundial.
- 8.- No estamos capacitados en nuestra unidad para realizar  
un perfil pre y postquimioterapia completo.
- 9.- Se demostró hipomagnesemia en 68.3% (46 pacientes)  
asintomática, lo que atribuimos a falla de rectivo en  
laboratorio o normales ajustados a la unidad.

- 10.- No existió diferencia en la alcalinización urinaria en ambos grupos.
- 11.- No existió diferencia en la diuresis horaria en los pacientes de ambos grupos.
- 12.- Se corroboró la hipomagnesemia atribuible a cis-platino en la literatura mundial, con las reservas que amerita lo expuesto en el punto 9.
- 13.- Nuestra conclusión final es; los efectos adversos atribuibles a la administración de cis-platino son independientes del esquema de sobrehidratación que se elija.

## B I B L I O G R A F I A :

- 1) DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. Cancer Principios y práctica de oncología. Salvat 2a. ED, 1988; Barcelona: 266-297.
- 2) Bonadona G., Robustelli G. Manual de oncología Médica. Masson S.A. Primera edición 1983; Barcelona: 250-263.
- 3) Rivera L.R., Martínez G.G. Protocolos de quimioterapia en hematología-oncología pediátrica Farmitalia Carlo Erba 1a ED, 1987; México: 1-12
- 4) DeVita VT: The evolution of therapeutic research in cancer. N Engl J. Med. 298:907-910 1978
- 5) DeVita VT: Cell kinetics and the chemotherapy of cancer Part 3, Cancer chemotherapy Rep 2:23-33. 1971
- 6) Tannock IF: Biology of tumor growth. Hosp. pract 81-93, 1983.
- 7) Tannock I: Cell kinetics and chemotherapy: A critical review Cancer treat Rep.; 62:1117-1133, 1978.
- 8) Curt GA, Clendening NI, Chabner BA: Drug resistance in cancer. Cancer treat Rep 68 (1):767-779, 1984.
- 9) DeVita Jr., Young RC, Canellos GP: combination versus single-agent chemotherapy: Review of the basis of selection of drug treatment of cancer. Cancer 35:98, 1975.
- 10) DeVita VT, Canellos GP, Chabner BA et al. Non cross resistant regimens (MOPP-ABVD) versus Mopp alone in stage IV Hodgkins disease Proc Am Soc Clin Oncol 21:470, 1980.

- 11) Kornblith PL, Smith BH, Leonard LA: Response of cultured human brain tumors to nitrosoureas: Correlation with clinical data. *Cancer* 47:255-265, 1981.
- 12) Frederick O., Stephens, MD, Martín H. and cols. Regional chemotherapy with the use of Cisplatin and doxorubicin as primary treatment for advanced sarcomas in shoulder, pelvis, and thigh. *Cancer* 60:724-735, 1987.
- 13) Norman J., Knapp J., Vicent P, and cols. Osteosarcoma: intrarterial treatment of the primary tumor with cis-diammine-dichloroplatinum 11 (CDP). *Cancer* 51:402-407, 1983.
- 14) Gordon JA, Cattone VH, Shoolwerth. Gamaglutamil transpeptidase excretion in cisplatin-induced acute renal failure. *Am J. Kidney Dis*, Jul 1986;8(1).
- 15) Gan to K.R. Effects of cisplatin on cultured glioma cells, *Mayo* 1896;13
- 16) De Gislain, Dumas M., Athis P and cols. Urinary beta 2 microglobulin: early indicator of high dose CDDP nephrotoxicity. Influence of furosemide. *Cancer chemotherapy Pharmacol* 1986;18:276-9.
- 17) Decker DA, Kinzie J. Evans R. and cols. Pilot study of combination 5-fluoracil, CDDP, and radiation therapy for grade III-IV astrocytomas. *Am J. Clin Oncol* Oct. 1987;10-(5) 444-7.
- 18) Shilcher RB, Wessels M. Niederle N. and cols. Phase II evaluation of fractionated low and single high dose cisplatin in various tumors. *J. Cancer Res Clin Oncol* 1984;107:57-60.
- 19) Bacci G., Picci P, Rurgery P. and cols. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant) chemotherapy for osteosarcomas of the extremities. *Cancer* Jun 1990;65:2539-53.

- 20) Bacci G, Picci P, Avella M. and cols. The importance of dose-intensity in neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: a retrospective analysis of high-dose methotrexate, cisplatin and adriamycin used preoperatively. *J. Chemother* Apr.1990;2:127-35.
- 21) Stephens FIO., Tattersall MH, Marsden W and cols. Regional chemotherapy with the use of cisplatin and doxorubicin as primary treatment for advanced sarcomas in shoulder. *Cancer* Aug15;1987;60- 724-35.
- 22) Gasparini M., Tondini C. Rotolli L. Continuous cisplatin infusion in combination with vincristine and high dose methotrexate for advanced osteogenic sarcoma. *Am J. Clin Oncol* Apr.1987;10:152-55.
- 23) Jaffe N, Keifer R., Robertson R. and cols. Renal toxicity with cumulative doses of cisplatin II in pediatric patients with osteosarcoma. Effect on creatinine clearance and methotrexate excretion. *Cancer* May 1987;59:577-81.
- 24) Goren MP, Wright RC, Horowitz ME and cols. Enhancement of methotrexate nephrotoxicity after cisplatin therapy *Cancer* Dec.1986;58:617-21.



TECNICAS DE APLICACION DE CIS-PLATINO EN EL  
HOSPITAL DE GINECO-PEDIATRIA DEL C.M.N.M.

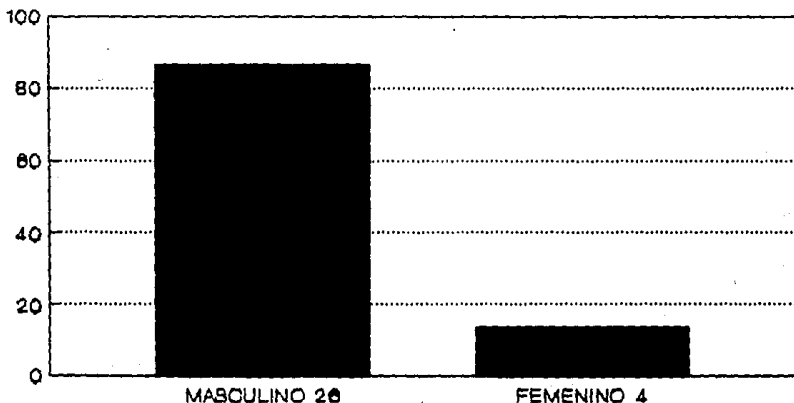
CUADRO 1

	No. DE PAC.	* CDDP + + OTROS	CDDP	PORCENTAJE
24 HRS.	30	16	14	53.3 / 46.6
2 HRS.	30	26	4	86.6 / 13.3
TOTAL	60	42	18	100 %

PORCENTAJES Y No. DE PACIENTES QUE RECIBIERON CDDP.

\* CIS - DIAMINODICLORO PLATINO

**GRAFICA # 1 TECNICAS DE APLICACION DE  
CIS-PLATINO EN EL HOSPITAL DE GINECO-  
PEDIATRIA DEL C.M.N.N.**

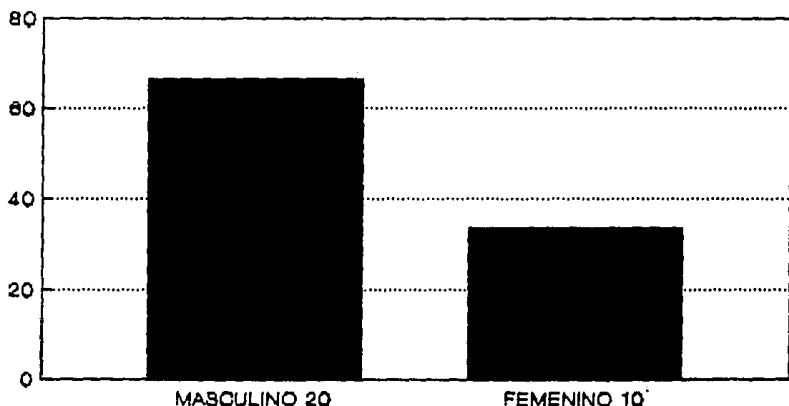


**PORCENTAJES POR SEXOS**

■ NUM DE PACIENTES

**PACIENTES CON SOBREHIDRATACION DE 2 HRS.**

**GRAFICA # 2 TECNICAS DE APLICACION DE  
CIS-PLATINO EN EL HOSPITAL DE GINECO-  
PEDIATRIA DEL C.M.N.N.**

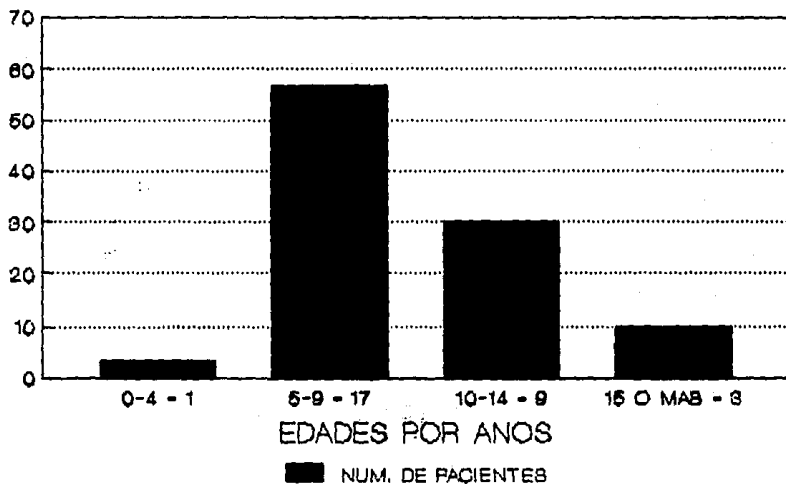


**PORCENTAJE POR SEXOS**

**■ NUM. DE PACIENTES**

**PACIENTES CON SOBRESHIDRATACION DE 24 HRS**

**GRAFICA # 3 TECNICAS DE APLICACION DE  
CIS-PLATINO EN EL HOSPITAL DE GINECO-  
PEDIATRIA DEL C.M.N.N**



**PACIENTES CON SOBRESHIDRATACION DE 2 HRS.**

**GRAFICA # 4 TECNICAS DE APLICACION DE  
CIS-PLATINO EN EL HOSPITAL DE GINECO-  
PEDIATRIA DEL C.M.N.N.**

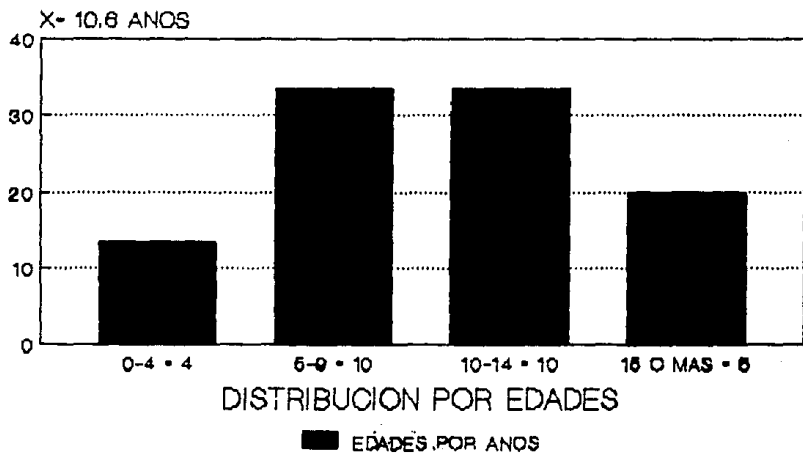


TABLA 2. PAENCETES CON SOBREHIDRATACION  
DE 24 HRS.  
X- PROMEDIO

TECNICAS DE APLICACION DE CIS-PLATINO EN EL  
HOSPITAL DE GINECO-PEDIATRIA DEL C.M.N.M.

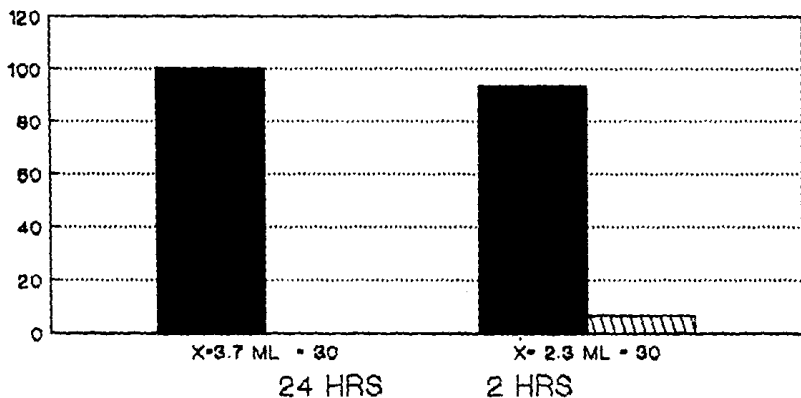
CUADRO 2

	8 - 4	5 - 9	10 -14	150 ' MAS'	TOTAL
24 HRS.	4	18	18	6	38
2 HRS.	1	17	9	3	38
TOTAL	5	27	19	9	= 68

TOTAL = 68 PACIENTES

DISTRIBUCION POR EDADES DE AMBOS GRUPOS

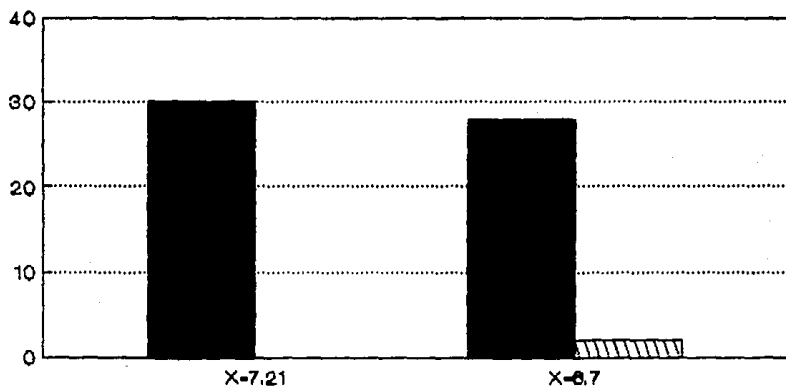
**GRAFICA # 5 TECNICAS DE APLICACION DE  
CIS-PLATINO EN EL HOSPITAL DE GINECO-  
PEDIATRIA DEL C.M.N.N.**



■ NUM. DE PACIENTES    ▨ NO CONSIGNADO

DUIRESIS HORARIA PROMEDIO EN AMBOS  
GRUPOS  
X- PROMEDIO

**GRAFICA # 6 TECNICAS DE APLICACION DE  
CIS-PLATINO EN EL HOSPITAL DE GINECO-  
PEDIATRIA DEL C.M.N.N.**



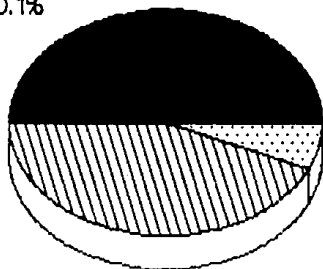
■ NUM. PACIENTES    ▨ NO CONSIGNADO

ALCALINIZACION URINARIA EN AMBOS GRUPOS  
X- PROMEDIO



**FIGURA # 1 TECNICAS DE APLICACION DE  
CIS-PLATINO EN EL HOSPITAL DE GINECO-  
PEDIATRIA DEL C.M.N.N**

NO NAUSEAS NI VOMITO  
50.1%



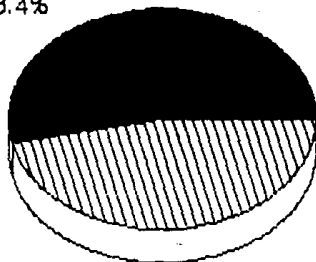
NO SE CONSIGNO  
6.6%

NAUSES Y VOMITOS  
43.3%

**FIG.2 PORCENTAJES DE PACIENTES CON  
SOBREHIDRATACION DE 2 HRS. QUE PRESEN-  
TARON NAUSEAS Y VOMITOS.**

**FIGURA # 2 TECNICAS DE APLICACION DE  
CIS-PLATINO EN EL HOSPITAL DE GINECO-  
PEDIATRIA DEL C.M.N.N.**

NAUSEAS Y VOMITOS  
53.4%



NO  
46.6%

FIG.1. PORCENTAJE DE PACIENTES CON  
SOBREHIDRATACION DE 24 HRS. QUE PRESEN-  
TARON NAUSEAS Y VOMITOS

TECNICAS DE APLICACION DE CIS-PLATINO EN EL HOSPITAL DE  
GINECO-PEDIATRIA DEL C.M.N.M.

CUADRO 3

	SI	NO	TOTAL
CDDP	2	2	4
CDDP + OTROS	11	15	26
	13	17	30

CORRELACION DE NAUSEAS Y VOMITOS PRESENTADAS EN PACIENTES  
TRATADOS CON CDDP Y CDDP + OTROS QUIMIOTERAPICOS CON  
SOBREHIDRATACION DE 2 HRS.

TECNICAS DE APLICACION DEL CIS-PLATINO EN EL HOSPITAL DE  
GINECO-PEDIATRIA DEL C.M.N.M.

CUADRO 4

	SI	NO	TOTAL
CDDP	6	8	14
CDDP + OTROS	10	6	16
	16	14	= 30

CORRELACION DE NAUSEAS Y VOMITOS PRESENTADAS EN PACIENTES  
TRATADOS CON CDDP Y CDDP + OTROS QUIMIOTERAPICOS CON  
SOBRENIDRATACION DE 24 HRS.

TECNICAS DE APLICACION DE CIS-PLASINO EN EL HOSPITAL DE  
GINECO-PEDIATRIA DEL C.M.N.N.

CUADRO 5  
NAUSEAS Y VOMITOS:

	SI	NO	TOTAL
SOBREHIDRATAACION DE 24 HRS.	16	14	30
SOBREHIDRATAACION DE 2 HRS.	13	15	28
	29	29	= 58

CORRELACION DE NAUSEAS Y VOMITOS DE AMBOS GRUPOS  
DE SOBREHIDRATAACION.

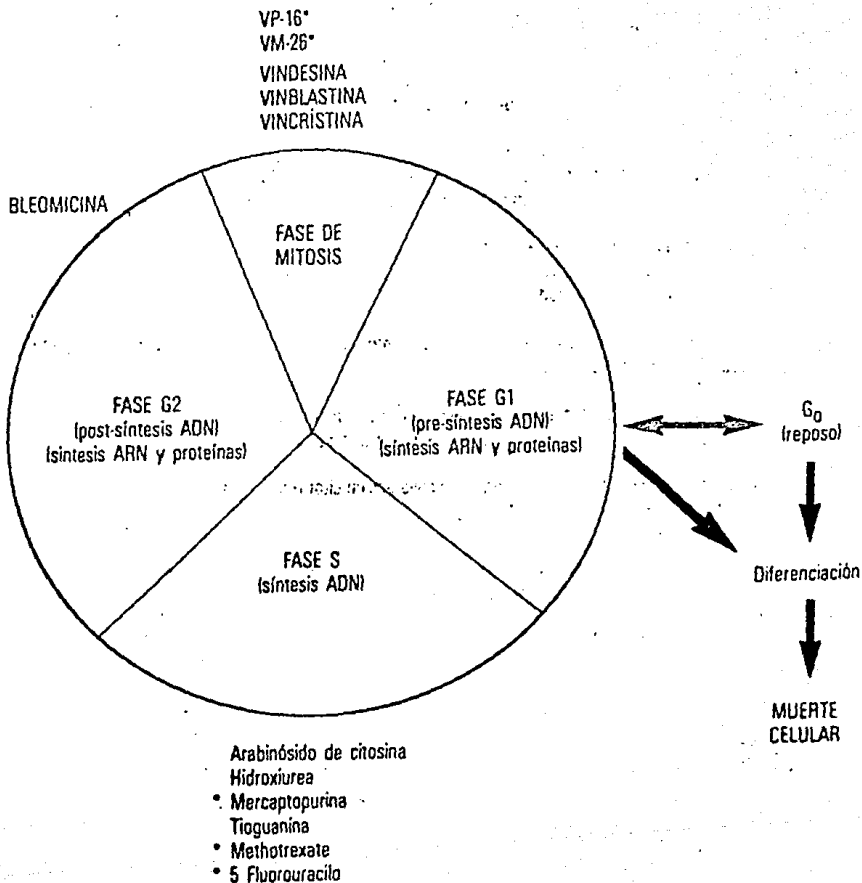


Fig. 1. Representación esquemática del ciclo celular y algunos agentes quimioterapéuticos específicos del ciclo

\* También actúan en otros niveles celulares.

Fig 2 Algunos de los sitios bioquímicos en donde los agentes antineoplásicos se mostraron capaces de interferir la síntesis de los ácidos nucleicos y su función.

