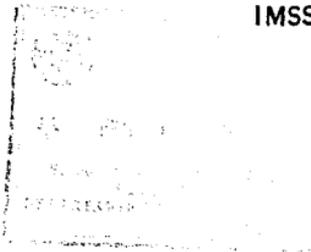


11237
632
200



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
IMSS



**CORRECCION DE LA HIPOCALGEMIA CON CALCITRIOL
EN PACIENTES ONCOLOGICOS TRATADOS CON
QUIMIOTERAPIA**

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A:
GRANADOS NOGUERON SIXTO

INVESTIGADOR RESPONSABLE
MARIO MATOS MARTINEZ



MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE

Título.....	1
Objetivo.....	2
Antecedentes científicos.....	3
Planteamiento del problema.....	7
Identificación de variables.....	9
Hipótesis.....	10
Diseño	11
Análisis estadístico.....	14
Recursos.....	15
Consideraciones éticas	16
Resultados.....	17
Discusión.....	18
Conclusiones.....	20
Cuadros.....	21
Figuras.....	24
Bibliografía.....	26

**CORRECCION DE LA HIPOCALCEMIA CON CALCITRIOL EN PACIENTES
ONCOLOGICOS TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA.**

OBJETIVO

Conocer la utilidad de la administración del calcitriol para la corrección de hipocalcemia en pacientes pediátricos con patología oncológica tratados con quimioterapia.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La hipocalcemia se define como una disminución en la concentración de calcio sérico menor de 8mg/dl o bien, un calcio iónico por debajo de 1mM/l. Los valores normales de calcio sérico varían de 8.4 a 10 mgrs/dl (1-1.6 mM/l), dependiendo de la edad del niño, observando una disminución gradual conforme avanza ésta. (1,2).

El calcio se encuentra en distintas formas en el líquido extracelular, fijo a proteínas en un 40% (albumina), complejos iónicos (citratos y fosfatos) 5-15% y el resto en forma ionizada. La fracción de calcio reportada por técnicas habituales (fotocolorimetría y espectrofotometría) es aquella ligada a proteínas por lo que en estos casos es importante conocer los niveles de albumina, considerando que por cada gramo menos se reduce 0.8 mg/dl de calcio sérico. La etiología de la hipocalcemia es múltiple, encontrando desde alteraciones de la glándula paratiroides, deficiencia de vitamina D, hiperfosfatemia, disfunción tubular renal, procesos oncológicos y sustancias tóxicas entre otras. (1,4).

Las alteraciones del calcio en enfermedades oncológicas son secundarias a dos situaciones: síndrome de lisis tumoral y toxicidad por medicamentos (quimioterapia).

El síndrome de lisis tumoral es consecuencia de la liberación de iones tales como potasio y fósforo y metabolitos de bases puricas y pirimidicas debidas a la destrucción celular, el cual se manifiesta por hipocalcemia, hiperfosfatemia

hiperkalemia e hiperuricemia. (3,4).

La hipocalcemia es explicable por la precipitación del calcio en complejos de fosfato cálcico , y por otro lado el incremento en la producción de parathormona secundaria a hiperfosfatemia la cual inhibe la producción de alfa-1-hidroxilasa evitando la formación de 1-25 hidroxicolecalciferol (1-25 (OH)2D3 y disminución en la absorción de calcio a nivel intestinal .Ahora bien ,existen mecanismos reguladores para matener una calcemia que evite transtornos metabólicos , como son : 1)disminución de la fracción de calcio , 2)activación de la alfa-1-hidroxilasa a nivel mitocondrial del túbulo proximal renal con elevación en la conversión de 1-25(OH)2D3 y una mejor absorción de calcio; 3)activación de osteoclastos que conlleva a resorción ósea y movilización de calcio al espacio extracelular, pero este "feed back" regulador se bloquea en los dos primeros pasos por la hiperfosfatemia existente , quedando unicamente la movilización de este ión a nivel óseo , manteniendo una hipocalcemia leve (asintomático)pero a expensas de un raquitismo secundario. (2,8).

De 1980 en adelante se han reportado estudios de pacientes con leucemias y linfomas con síndrome de lisis tumoral a los cuales se les cuantificaron los niveles séricos de calcio , fósforo ,parathormona (PTH) y 1-25(OH)2D3 .Se encontró elevación de PTH y fósforo y disminución de calcio y 1-25(OH)2D3. Se inició manejo con calcitriol durante 10 días normalizando los valores séricos de calcio y disminuyendo los niveles de PTH . (9-11).

La toxicidad por quimioterapia es una evento a considerar para la presentación de hipocalcemia .Los farmacos utilizados en

los procesos malignos actúan a través de la síntesis de ácidos nucleicos en el ciclo celular por lo que la lesión a otras células no tumorales es frecuente, principalmente aquellas de rápida regeneración. Se conoce que en promedio 32 quimioterápicos antineoplásicos producen toxicidad renal, siendo los más frecuentes el cis-platino, metotrexato, mitomicina, adriamicina, estreptozocina, nitrosureas y ciclofosfamida, entre otras. Estos medicamentos inducen daño renal a nivel tubular por medio de la acumulación de calcio en el citosol ocasionando daño mitocondrial cese de la cadena respiratoria y muerte celular secundaria. Otra estructura dañada es el glomerulo ocasionada principalmente por la adriamicina terminando en esclerosis glomerular. (12,19).

Considerando lo mencionado la hipocalcemia es explicable por la alteración en la síntesis de la vitamina D. Se conoce que los rayos ultravioleta convierten en colecalciferol en vitamina D₃, ésta se une a proteínas y se transporta al sistema microsomal hepático en donde es hidroxilada 25(OH)D₃ y nuevamente es transportada hacia el túbulo proximal renal para sufrir una segunda hidroxilación a 1-25(OH)₂D₃ la cual es la forma activa para la absorción de calcio bajo el mecanismo de cambios de gradiente de la lámina basolateral del intestino. Por todo lo expuesto, la vitamina D₃ activa es de vital importancia para mantener una calcemia adecuada ya que el análisis del balance del calcio depende de la absorción intestinal y la excreción renal. (6,7).

La hipocalcemia por ser un trastorno metabólico que se manifiesta en el 60% de la patología oncológica (excepto sarcoma

de colon , próstata , mama , paratiroides) se han manejado con suplementos de calcio sin resultados adecuados .(9) .

En la última década se han suministrado en estudios experimentales calcitriol con una adecuada respuesta como se expuso con anterioridad . El calcitriol es un complejo sintético idéntico a 1-25(OH)2D3 tanto en estructura química como actividad biológica . Su administración produce elevación de la absorción de calcio sin necesidad que lo activen por lo que en situaciones donde existe deficiencia enzimática su utilidad es más ostensible. Las dosis establecidas en la literatura varía en un rango de 0.02 a 0.08 mcgr/kg/día , sin en cambio dada su presentación en perlas es difícil dosificarlas . Existen reportes en los cuales se ha administrado dosis de 0.250 - 0.500 mcgrs diarios sin reportar efectos colaterales. En leucemias se ha encontrado que este fármaco estimula la maduración celular e incrementa la supervivencia en los animales en los que se les ha administrado .(20).

Ante esta situación , el calcitriol es una alternativa para manejar la hipocalcemia en este tipo de pacientes, ya que estudios realizados demuestran que su administración corrige el desorden metabólico .(9) .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La administración de calcitriol aumenta el calcio sérico en pacientes pediátricos con patología oncológica tratados con quimioterapia ?

En el servicio de oncología pediátrica del Hospital General Centro Médico la Raza , los transtornos metabólicos secundarios al uso de quimioterapia son muy frecuentes .

La hipocalcemia , desorden iónico más esperado , así como también difícil de corregir, a pesar de la administración de calcio exógeno durante el lapso que comprende un ciclo y otro de tratamiento .Este desorden metabólico en este tipo de pacientes es consecuencia de dos situaciones :1) síndrome de lisis tumoral y, 2) toxicidad por quimioterapia.

Ambas alteraciones por distintas vías producen cambios en el ciclo fisiológico del calcio, principalmente en la reducción de la síntesis de alfa-1-hidroxilasa, la cual se produce en la mitocondria del túbulo proximal renal , inhibiendo la producción de la vitamina D3 activa , trayendo como consecuencia disminución en la absorción de calcio a nivel intestinal y por lo tanto hipocalcemia sostenida a pesar de la administración oral de calcio exógeno .

Por todo lo anterior surge la necesidad de evaluar si en nuestra población es útil el calcitriol como una alternativa para el manejo de hipocalcemia , evitando efectos colaterales que pueden ir desde raquitismo hasta alteraciones cardiacas y

neurológicas severas.

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE : CALCITRIOL .

VARIABLE DEPENDIENTE : CALCIO SERICO .

A) Definición operacional .

El calcitriol es un complejo sintético idéntico a la vitamina D3 activa en estructura química y actividad biológica . Su presentación en el país son perlas de 0.25 mcg, con vía de administración oral .

B) Escala de medición : Nominal .

C) Indicadores: Si.

D) Tipo de variables :Nominal .

A) Definición operacional .

El calcio sérico es aquel que se encuentra fijo a la albumina siendo un 40% de la totalidad existente en el líquido extracelular . Su valor normal tiene un rango entre 8.4 a 10.8mg/dl.

B) Escala de medición :Escalar .

C) Indicadores : calcio serico de 6-11 mgr/dl

D) Tipo de variables : Escalar continua .

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA .

Los niveles de calcio sérico se mantienen iguales con la administración de calcitriol en pacientes pediátricos con patología oncológica tratados con quimioterapia .

HIPOTESIS ALTERNA .

La administración de calcitriol aumenta el calcio sérico en pacientes pediátricos con patología oncológica manejados con quimioterapia .

TIPO DE ESTUDIO

- PROSPECTIVO.
- TRANSVERSAL
- DESCRIPTIVO.
- OBSERVACIONAL.
- ESTUDIO DE UNA COHORTE .

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes en edad pediátrica con enfermedad oncológica, excluyendo aquellos con carcinoma de próstata, paratiroides y colon, de los servicios de hematología y oncología del Hospital General Centro Médico La Raza.

MATERIAL Y METODOS.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General Centro Médico La Raza dentro de los servicios de hematología y oncología pediátrica durante los meses de mayo a diciembre de 1992.

Los pacientes que constituyeron la muestra fueron todos aquellos que cumplieron con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes que se encuentren en edad pediátrica (recien nacido a 18 años).
- Pacientes masculinos o femeninos.
- Pacientes con patología oncológica.
- Pacientes tratados con quimioterapia.
- Pacientes con hipocalcemia.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Pacientes con cáncer de próstata, colon y paratiroides.

CRITERIOS DE EXCLUSION .

- Pacientes que durante el estudio reciban manejo con gluconato de calcio endovenoso .
- Pacientes que dejen de asistir a sus citas.

METODOLOGIA .

Se seleccionó la muestra de acuerdo a los criterios de inclusión durante los meses de agosto a diciembre de 1992 .

A todos los pacientes se les realizó determinación de calcio sérico y albumina al inicio del estudio . Posterior a la toma de muestras se administró el calcitriol a dosis de 0.25 mcgr diarios durante 15 días; determinándose nuevamente valores séricos de calcio y albumina al concluir el tratamiento con calcitriol .

ANALISIS ESTADISTICO

Los valores de la variable dependiente se presentan por medio de estadística descriptiva a base de media y desviación estándar.

Para analizar las diferencias de los valores entre las diferentes mediciones de cada paciente, se utilizó un análisis de varianza, y T de Student para muestras pareadas, aceptando una α de 0.05.

RECURSOS

A) RECURSOS HUMANOS .

- Un investigador .
- Dos residentes de tercer año de pediatría médica .
- Pacientes de hematología y oncología pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza .
- Personal de laboratorio .

B) RECURSOS MATERIALES .

- Reactivo para determinación de calcio sérico y albumina .
- Espectrofotómetro .
- Perlas de calcitriol de 0.25 mcgr .
- Material para toma de muestras (jeringas , agujas , torundas , tubos de ensaye) .

C) FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO .

Los recursos fueron los destinados para la atención completa al derechohabiente .

CONSIDERACIONES ETICAS

Se les explicó a los padres el uso del calcitriol con sus beneficios y sus efectos colaterales posibles .

Se solicitó el consentimiento por escrito de los pacientes que se incluyeron en la muestra .

El estudio se apegó a las recomendaciones de Helsinky para investigación médica , a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y al Reglamento Interno del Instituto Mexicano del Seguro Social para estudios biomédicos .

RESULTADOS

Se estudiaron 18 pacientes durante los meses comprendidos de agosto a diciembre de 1992. Diez pacientes fueron excluidos debido a la administración de gluconato de calcio durante el estudio.

Los 8 pacientes incluidos tenían una edad de 4 a 15 años con un promedio de 8.3 ± 3.1 años, siendo 4 del sexo masculino y 4 del femenino. (cuadro 1).

El 37.5% correspondió a niños con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, 25% germinoma pineal y 12.5% para neuroblastoma, linfoma no Hodgkin e histiocitosis X. (Fig.1).

Cuatro de los pacientes recibieron Cis-platino, de los cuales dos se les combinó con epirrubicina y otros dos con una tercera droga (vincristina y BP-16) Dos pacientes recibieron metotrexate, uno de ellos combinado con vincristina, epirrubicina y l-asparginasa. (cuadro 2).

A todos los pacientes se les tomó muestra sanguínea para determinación de calcio y albumina (para corregir calcio total de acuerdo a las cifras de albumina) al inicio del estudio y a los 15 días. Posteriormente se administró calcitriol a dosis de 0.250 mgr cada 24 hrs durante 15 días.

Los niveles de calcio sérico iniciales fueron de 6.8 ± 1.2 mg/dl y posterior a la administración del calcitriol fue de 9 ± 1.1 mg/dl con una T de 2.365 y una P < 0.001, lo cual es estadísticamente significativo. (Fig.2, Cuadro 3)..

DISCUSION

Actualmente la mortalidad de los pacientes oncológicos ha disminuido gracias a las nuevas drogas antineoplásicas , sin embargo ninguna de ellas está exenta de provocar efectos colaterales en distintos órganos de la economía . Uno de los órganos más afectados es el riñon y quizá después de los aminoglucósidos los agentes antineoplásicos son los que más dañan a estas estructuras . El Cis-platino ocupa el primer lugar según reportes de la literatura (21) .La expresión clínica de la toxicidad es variable dependiendo de la estructura renal dañada . La poliuria se ha encontrado como la primera manifestación debido a la demostración de poca o nula respuesta a la vasopresina en estos pacientes ; otra expresión es la elevación de la creatinina y disminución de la depuración de ésta por una reducción de la tasa de filtración glomerular . Por otro lado, se han descrito hematuria y proteinuria en rangos variables .

Una alteración importante que debe ser tratada en forma inmediata son los transtornos electrolíticos en los pacientes que reciben estos agentes , entre los que tenemos la hipomagnesemia e hipocalcemia, ésta última se debe a una lesión túbulo intersticial teniendo como consecuencia por un lado, la falta de reabsorción de calcio a nivel tubular y por otro la deficiencia en la producción de alfa-1-hidroxilasa , evitando la segunda hidroxilación de la vitamina D3 y conllevando a la falta de absorción a nivel intestinal de calcio .

No todos los pacientes presentan sintomatología

neuromuscular a pesar de tener cifras bajas de calcio, pero puede ocurrir el riesgo que haya alteración en la conducción cardiaca con la probabilidad de consecuencias fatales.

Si tenemos en cuenta que existe una disminución de la 1-25 (OH)D₃ y por lo tanto incapacidad para absorber calcio a nivel intestinal y con el riesgo de desarrollar hipocalcemia grave, la utilidad de esta vitamina en forma sintética quedó demostrada en todos los pacientes, similar a los resultados de Mark y Allon (22).

En uno de los pacientes se encontró alteración neuromuscular más no así cardiotoxicas las cuales corrigieron 24 hrs. después de la administración de calcitriol. Ninguno de los pacientes presentaron datos de intoxicación por vitamina D y desde luego se evitó hipocalcemia sintomática.

Recordando el mecanismo de acción del calcitriol que es a nivel intestinal principalmente, luego entonces, el paciente debe tener un aporte suficiente de calcio en la dieta. Por otra parte, las sales de calcio como son el gluconato y el carbonato oral en realidad, aportan poco calcio elemento a nivel intestinal en un 40% y 12% respectivamente, por todo esto es recomendable dar una dieta con suficiente aporte de calcio y el sustitutivo de vitamina D.

De lo anterior surge la necesidad de continuar evaluando este estudio sobre todo con la medición de alfa 1 hidroxilasa y 1-25 (OH)2D₃ en los pacientes sometidos a quimioterapia.

Concluimos que el medicamento fue útil y seguro ya que se logró el efecto deseado y ninguna alteración colateral.

CONCLUSIONES

- 1.- El uso del calcitriol fue útil en la corrección de calcio sérico en los pacientes oncológicos tratados con quimioterapia.
- 2.- No se presentaron datos de intoxicación por vitamina D.
- 3.- El calcitriol es una alternativa en el tratamiento de hipocalcemia secundaria a uso de quimioterapia en pacientes oncológicos .

CUADRO No. 1

PACIENTE	EDAD (AÑOS)	SEXO	DIAGNOSTICO
1	12	F	LINFOMA NO HODGKIN
2	4	M	HISTIOCITOSIS X
3	15	M	GERMINOMA PINEAL
4	8	M	LEUCEMIA LINFOBLASTICA A.
5	15	F	GERMINOMA PINEAL
6	6	F	LEUCEMIA LINFOBLASTICA A.
7	4	M	NEUROBLASTOMA
8	6	F	LEUCEMIA LINFOBLASTICA A.

EDAD :

$$\bar{x} = 8.3$$

$$\sigma = 3.1$$

PACIENTES ONCOLOGICOS TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA QUE RECIBIERON
CALCITRIOL.

CUADRO No. 2

PACIENTE	TRATAMIENTO
1	VINCRISTINA EPIRRUBICINA METOTREXATE L-ASPARGINASA.
2	VINCRISTINA EPIRRUBICINA CIS-PLATINO
3	CIS-PLATINO EPIRRUBICINA ETOPOCIDO
4	ADRIAMICINA DAUNORUBICINA EPIRRUBICINA L-ASPARGINASA
5	CIS-PLATINO EPIRRUBICINA
6	CIS-PLATINO CICLOFOSFAMIDA ADRIAMICINA
7	L-ASPARGINASA 6-MERCAPTOPURINA
8	CICLOFOSFAMIDA METOTREXATE

QUIMIOTERAPIA RECIBIDA A LOS PACIENTES QUE SE LES ADMINISTRO
CALCITRIOL.

CUADRO No. 3

PACIENTE	CALCIO INICIAL (mg/dl)	CALCIO FINAL (mg/dl)
1	7.8	9.6
2	7.9	9.0
3	8.1	9.0
4	7.7	9.2
5	6.4	9.7
6	6.6	8.4
7	4.4	9.2
8	6.2	8.3

$$\bar{x} = 6.8$$

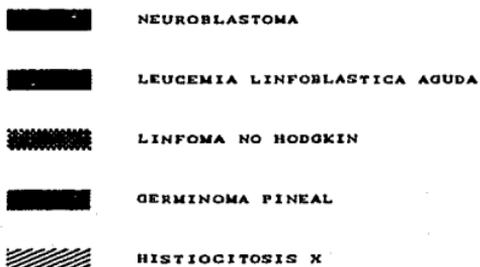
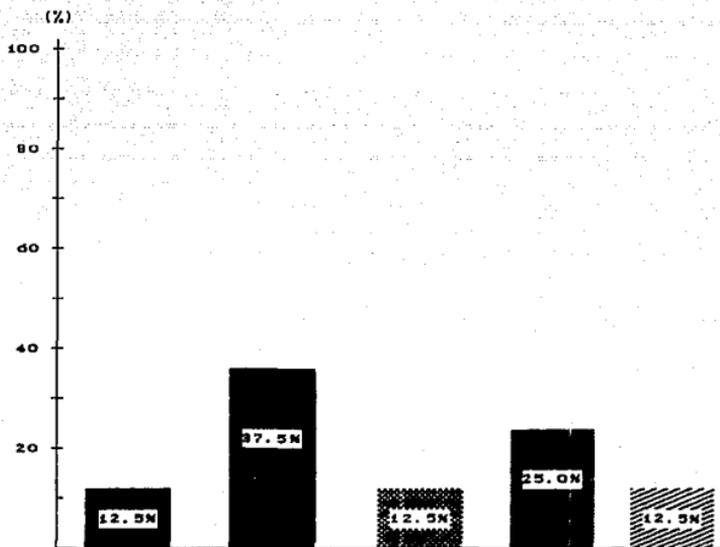
$$\sigma = 1.2$$

$$\bar{x} = 9.0$$

$$\sigma = 1.1$$

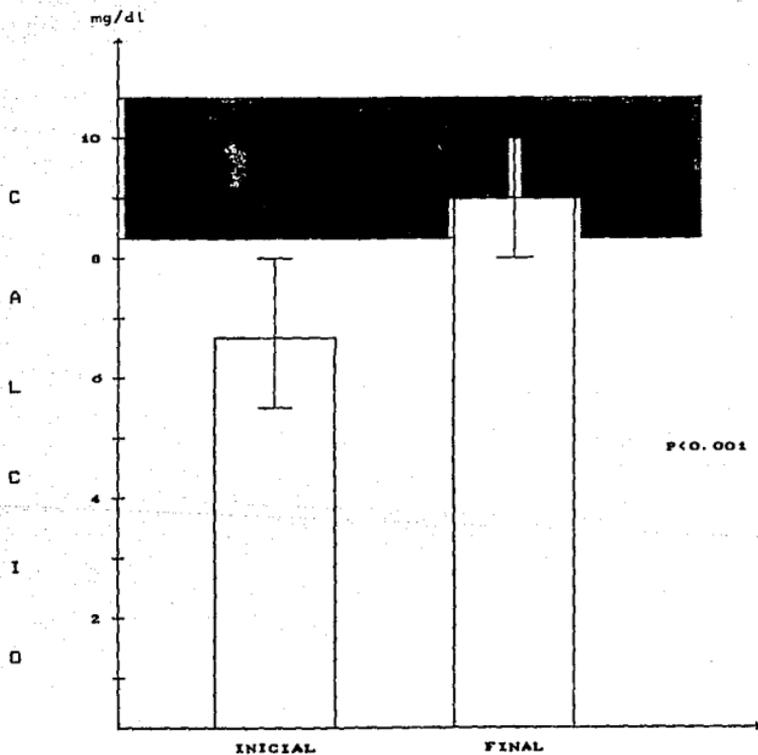
NIVELES DE CALCIO SERICO PRE Y POST CALCITRIOL.

FIGURA No. 1



PATOLOGIA DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON CALCITRIOL.

FIGURA No. 2.



NIVELES DE CALCIO SERICO ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DEL CALCITRIOL.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Rajiv K. Vitamin D y calcium transport. Nephrol Forum 1991;40:1177-89.
- 2.-Zalman S,Stanley G. Transtornos clinicos de calcio y fósforo.Clin Med 1981;2:381-408.
- 3.-Bell N. Hipercalcemic and hipocalcemic disorders:Diagnosis and Treatment.Nephrom 1979; 23:147-52.
- 4.-Rot A,Harrison E. Recent Advances in calcium metabolism II Disorder of calcium homeostasis.J Pediatr 1976;88-177.
- 5.-Lawrence F,Balow E.Acute tumor lysis syndrome.Areviewof.37 patient with Burkitts Lymphoma. Am J Med 1980;68:486-90.
- 6.-Andran M,Rajiv K.The physiology and patophysiology of vitamin D.Mayo Clin Proc 1985;60:851-61.
- 7.-Neil A,Bres L.Normal and abnormal regulation of 1, 25 (OH)2D Synthesis.Am J Med Sci 1988;296:417-25.
- 8.-Zusman J,Brown D.Hiperphosphatemia,hiperphosphaturia and hipocalcemia in acute linphoblastic leukemia.New Engl J Med 1973;289:1355-40.
- 9.-Mark A,Allon M, Calcitriol in prolonged hipocalcemic due the to the tumor lysis syndrome.Ann Intern Med 1989;110:162-4.
- 10.-Cadman E,Lumberg W. Hyperphosphatemia and hypocalcemia accompanying rapid cell lysis in patient with Burkitt's cell leukemia.Am J Med 1977 62:283-6.
- 11.-Laffe N, Brown D.Hypocalcemia: a complication of childhood leukemia. Cancer 1972;29:392-6.

- 12.-Weiss R,Poster D. The renal toxicity of cancer,chemoterapia agent.Cancer Treat Rew 1982;9:37-56.
- 13.-Lydon J.Nephrotoxicity of cancer treatment. Oncol Nurs For 1986;13:68-77.
- 14.-Peter R,Watson M.Cisplatin associated hemolytic uremic syndrome succesful treatment with a Staphylococcal protein a column, Cancer 1989;64:1400-3.
- 15.-Cirami A,Bianchip. Nefrotossicita del cisplatino: effetto-sullescrezione frazionate del sodio sulla enzimuria. Miner Med 1990; 91:79-86.
- 16.-Dueynes J.Acutte renal failure after high dose Methotrexate Theraphy,role of hemodialysis and plasma exchange in methotrexate removal.Nephron 1989;51:416-7.
- 17.-Rodriguez M,Whang R. Refractory potassium repletium due to cisplatino induced magnesium depletion.Arch Inter Med 1989;149:3592-4.
- 18.-Seykao,Kenichi M,Toru S.Benefical induced nefropaty in rats.Nephron 1988;50:345-50.
- 19.-Deray G,Beaufilsh.Effects of nifedipin on cisplatino induced nephrotoxicity in rats.Clin Nephrol 1988;30: 146 150.
- 20.-Stephen M, Kelsey A. Vitamin D and Human Leukemia.Br J Hematol 1989;71:173-6.
- 21.-Stanley A, Mendoza.Nefrotoxic Drugs Pediatr.Nephrol 1982;2:466-76.
- 22.-Mavi Chack B,Coppin CM,Wong Nl.Cronic renal magnesium wasting and hypercalcemia following cisplatino therapy.Kidney Int 1984;25:149-52.