



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11237  
143  
2ej

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

DETECCION TEMPRANA DE LA NEFROTOXICIDAD  
POR CISPLATINO EN NIÑOS CON CANCER

T E S I S

QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE :  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DR. IRENE SERVIN HERNANDEZ

A S E S O R :

DR. MARIO MATOS MARTINEZ

MEXICO, D.F.

ENERO DE 1995



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.

**COLABORADORES.**

**DRA. MARTHA AGUILAR MARTINEZ @**

**DRA. SANDRA SANCHEZ FELIX ~**

**DRA. PATRICIA HIGUERA V.-**

**QFB. TAYDE RABAGO. \***

**QFB. LETICIA ALFARO.\***

**SERVICIOS PARTICIPANTES.**

**ONCOLOGIA PEDIATRICA**

**NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**LABORATORIO CENTRAL**

**HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA.**

**UNIDAD METABOLICA.**

*© Medico Jefe de Servicio. Oncologia Pediatrica. Hospital General Centro Medico la Raza. IMSS.*

*~ Medicos de Base. Oncologia Pediatrica. Hospital General Centro Medico la Raza IMSS*

*\* Quimicos de la Unidad Metabolica del Hospital de Especialidades. Centro Medico La Raza. IMSS.*

**DETECCION TEMPRANA DE LA  
NEFROTOXICIDAD POR CISPLATINO  
EN NINOS CON CANCER.**

*Alberto Escarcega*  
*por su amor y fortaleza*

*A Rocio*  
*Con todo mi amor*

*A mi padre Macario Serván Sosa  
A mi madre Irene Hernández Romero  
Por su ejemplo, amor y apoyo.*

*A Gonzalo, Rogelio, Martha, Gerardo  
Rocio y Juan.*

*A la Dra Martha Aguilar  
Por su apoyo.*

*A la Dra Patricia Higuera V.  
Por su dedicación a  
los niños con padecimientos  
Oncológicos.*

*A la Dra Sandra Sánchez Félix  
Por su gran ayuda, mil gracias.*

*A todos los niños  
del Hospital General.*

*Al Dr. Mario Matos Martínez  
Con gran respeto y admiración  
Gracias por su asesoría y  
enseñanza.*



***Al Dr. Albino Ruiz  
Por su enseñanza. Gracias.***

***A la Dra. Patricia Perez Ojeda  
La mejor amiga.***

## INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
FARMACODINAMIA	2
TOXICIDAD	2-4
PACIENTES	5
METODOS	5-6
METODO	
ESTADISTICO	7
RESULTADOS	8
DISCUSION	9-10
CONCLUSIONES	11
CUDROS	12-17
GRAFICAS	18-23
BIBLIOGRAFIA	23-24

## RESUMEN

Con el fin de evaluar los efectos nefrotóxicos del Cisplatino, en forma temprana se estudiaron dieciocho pacientes en el servicio de Oncología Pediátrica. Con los diagnósticos: Tumor de senos endodérmicos, Hepatoblastoma, Osteosarcoma, Tumor Neuroectodérmico en fosa posterior, Linfopitelioma nasofaríngeo, Disgerminoma de ovario, Sarcoma sinovial, Sarcoma de Ewing, Teratoma de testículo, Neuroblastoma, Rabdomiosarcoma botroide y Sarcoma epiteloide.

Efectuándose depuración de creatinina, fracción excretada de sodio, fracción excretada de potasio y depuración de agua libre, pre y post-aplicación de Cisplatino. Encontrando en relación a la tasa de filtración glomerular, medido por la depuración de creatinina, no hubo diferencia significativa.

Sin embargo en la fracción excretada de sodio y fracción excretada de potasio, así como en la depuración de agua libre, en estos parámetros encontrándose un incremento importante y estadísticamente significativo.

El presente estudio demuestra que el cisplatino es un antineoplásico efectivo, sin embargo los efectos colaterales, sobre todo los renales son importantes afectando fundamentalmente el tubo intersticio, incrementando la excreción de sodio potasio y afectando también en forma significativa la capacidad que tienen los riñones para concentrar. Se encontró además que conforme se aplican más ciclos de Cisplatino el daño es mayor. Por lo que se sugiere tomar medidas preventivas para encontrar dicho efecto nefrotóxico.

## INTRODUCCION.

Progresos fundamentales continúan haciéndose en la quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. En los últimos años no ha sido el descubrimiento de gran número de nuevos y útiles agentes quimioterapéuticos, sino que se ha logrado a nivel conceptual, el diseño de regímenes más efectivos para administración simultánea de drogas; la adquisición de conocimientos acerca de los mecanismos de acción de varios agentes neoplásicos, que facilitan la creación de nuevos métodos para prevenir, o minimizar la toxicidad de los fármacos.(1).

Los complejos de cisplatino son una nueva clase hidrosoluble de agentes citotóxicos identificados por primera vez por Rosenberg y col. en 1965, siendo el CIS-DIAMINADICLOROPLATINO la sustancia más activa y usada clínicamente (Rosenberg y col., 1969; Rosenberg, 1973) (2).

Entra a las células por difusión se une a la guanina de las cadenas de DNA., con ruptura y desdoblamiento de la doble hélice (3).

## FARMACOCINETICA.

No es efectivo cuando se administra por vía oral, por lo que su administración será intravenosa, con vida media inicial de 25 a 50 minutos. Más del 90% del platino sanguíneo está ligado a proteínas plásmicas. Altas concentraciones se encuentran en el riñón, el hígado, los intestinos y los testículos, pero hay poca penetración en SNC. Se elimina principalmente por orina en las primeras 24 horas el 30%, y de 25 a 45% se recupera en la orina después de cinco días, la vida media total del cisplatino es por arriba de diez días.(4).

## TOXICIDAD.

La mayor toxicidad causada por el cisplatino es el deterioro acumulativo,

relacionado con la dosis , de la función tubular renal, que se produce generalmente durante la segunda semana del tratamiento. Cuando se administran dosis mayores o tratamientos repetitivos de la droga se puede producir daños renales irreversibles. La ototoxicidad se manifiesta por tinnitus y pérdida auditiva de las frecuencias altas , que puede ser uni o bilateral . Nauseas y vómitos . mielosupresión leve o moderada, leucopenia y trombocitopenia transitoria. Hiperuricemia, neuropatía periférica, crisis eplépticas y reacciones de tipo anafiláctico , caracterizado por edema facial, broncoconstricción , taquicardia e hipotensión .

También se han demostrado lesiones tanto a nivel de tubulos contorneados distal y próximal, por microscopia electronica se observan cambios en el reticulo endoplasmico rugoso y las mitocondrias, generalmente cambios reversibles en las primeras 3 semanas, después de la administracion de la droga.

La persistencia de los cambios del riñón mas alla de los 29 dias se relaciona con disminucion en la excreción renal del medicamento por lo que téjido se expone mas tiempo al farmaco. (4).

El objetivo del estudio fue demostrar, que con pruebas de laboratorio sencillas, se detecta la nefrotoxicidad en etapas tempranas, que ocasiona el cisplatino, a dosis terapéuticas sin importar el tipo de neoplasia.

Así en caso de encontrar alteraciones en las pruebas de laboratorio que demostraran toxicidad renal, de manera precoz se iniciaran medidas de protección a la integridad del órgano dañado.

La hipótesis propuesta para el estudio fue de que el uso de estudios de laboratorio sencillos nos permitiría detectar en forma temprana la nefrotoxicidad, secundaria al uso de cis-platino.

Como hipótesis nula manejamos de que el cisplatino disminuye las funciones glomerulares y tubulares, secundaria a su uso.

## PACIENTES Y METODOS

### PACIENTES.

Se estudiaron los pacientes ingresados al servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Centro Médico La Raza, menores de 18 años de edad, varones y mujeres, sin importar diagnóstico oncológico y que tenían programado administración de cisplatino. En el periodo comprendido del 1ro. de marzo de 1994, al 15 de octubre de 1994.

Se incluyeron al estudio a todos los pacientes que recibieron methotrexate, cursaron con otra nefropatía o, que salieron voluntariamente del estudio. No se incluyó a pacientes con diagnóstico de nefroblastoma en cualquier estadio o, que hayan recibido aminogluosidos 2 semanas antes de su ingreso.

El diagnóstico y tratamiento fue establecido por el servicio de Oncología Pediátrica, las dosis de cis-platino y la duración de los ciclos fue aplicada, de acuerdo a los protocolos utilizados por el servicio, todos recibieron una combinación de antineoplásicos variada, dependiendo de su diagnóstico oncológico.

### METODOS.

El paciente al ingresar a cargo del servicio de oncología pediátrica, se solicitaban estudios de laboratorio, previos al inicio de quimioterapia, siendo estos: sodio, potasio, urea, creatinina sérica y urinarias, depuración de creatinina de orina y osmolaridad sérica y urinaria.

Se iniciaba sobre hidratación hasta tener todos los resultados de laboratorio anteriores. Todos los pacientes recibieron cisplatino a dosis de 120mg/m<sup>2</sup>, mas manitol al 20% y solución salina al 0.9%, previa sobre hidratación a 3000ml/m<sup>2</sup>/día, por 24 horas y, protegido de la luz.

Se les determinó antes y después de la administración de la quimioterapia, depuración de creatinina (DCr), depuración de agua libre (DH<sub>2</sub>O), fracción excretada de sodio (FeNa) y, fracción excretada de potasio (FeK). Al pasar Cis-platino y posterior al término de la sobre hidratación se recolectó orina por 12 horas, para determinar parámetros bioquímicos.

Se midió la nefrotoxicidad por: alteración de la tasa de filtración glomerular, función tubular y función de tubo colector.

Las fracciones excretadas de sodio y potasio, se utilizaron para determinar funcion tubular, calculandose con la siguiente formula:

$$\text{Fraccion excretada de Na} = \text{UNa/PNa/UCr/PCr} \times 100\%$$

$$\text{Fraccion excretada de K} = \text{UK/PK/UCr/PCr} \times 100\%$$

donde : UNa o UK = Concentracion urinaria de sodio o potasio

PNa o PK = Concentracion plasmatica de sodio de potasio

Cr = Creatinina

La funcion tubular se midio por la depuracion de agua libre, con determinaciones de osmolaridad serica y urinaria. Siendo su formula la siguiente:

$$\text{Depuracion de agua libre} = \text{Vol.} - \text{DOsm.}$$

donde : vol. = Volumen urinario.

DOsm = Depuracion de osmolaridad

$$\text{DOsm} = \text{Vol. minuto} * \text{UOsm/Po sm.}$$

La funcion de filtracion glomerular se midio por la depuracion de creatinina endogena, con la siguiente formula.

$$\text{Depuracion de creatinina} = \text{Vol. minuto} * \text{Ucr/ Pcr} / 1.73 \text{ m}^2.$$

donde Ucr = Creatinina urinaria

P cr = Creatinina serica.

Vol. Min = volumen urinario total entre minutos que duro la recoleccion.



### **METODOS ESTADISTICOS**

**Se utilizo T Student pareada o emparejada, para comparar diferencias entre medidas con nivel alfa 0.01.**

## RESULTADOS

Se estudiaron 22 pacientes, excluidos 4 por criterios antes mencionados. Quedando un total de 18 pacientes, de los cuales, fueron 7 mujeres (39%), y 11 hombres (61%); con edad promedio de  $10.3 \pm 3.2$  años, con límites entre 3 a 16 años. (cuadro 1), (Gráfica 1).

Con los siguientes diagnósticos oncológicos: 3 osteosarcomas de miembros pélvicos (16.66%), 2 Tumores de senos endodérmicos (11.1%), 2 disgerminoma de ovario (11.1%), 2 rhabdomioma botroide (11.1%), 1 tumor Neuroectodérmico primitivo (5.5%), 1 Linfopitelioma nasofaríngeo (5.5%), 1 sarcoma sinovial (5.5%), 1 Sarcoma Ewing (5.5%), 1 teratoma de testículo (5.5%), 1 Sarcoma Epitelioide (5.5%), 1 Hepatoblastoma (5.5%), 1 Neuroblastoma (5.5%) (cuadro 2).

Encontramos en las determinaciones previas de quimioterapia:

DCr de  $79.8 \pm 32.2$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> (Cuadro 3) (gráfica 2), DH<sub>2</sub>O de  $819 \pm 385$ , cuadro 4) (gráfica 3), FeNa  $.65 \pm 0.43$  (cuadro 5) (gráfica 4). y en la FeK  $7.3 \pm 4.8$  cuadro 6) (gráfica 5)).

En las determinaciones después de la quimioterapia se encontró la:

DCr de  $86.0 \pm 47$ , (cuadro 3) (gráfica 2), La DH<sub>2</sub>O fue de  $1179 \pm 338.9$ , (cuadro 4) (gráfica 3), FeNa  $1.5 \pm .58$  (cuadro 5) (gráfica 4) y FeK de  $12.6 \pm 7$ . (cuadro 6) (gráfica 5).

Con la T de Student, para ver diferencias de medias, se encontró en la depuración de agua libre  $p < 0.001$ , en la fracción excretada de sodio la  $p < 0.001$ , en la fracción excretada de potasio  $p < 0.001$ , y en la depuración de creatinina sin diferencia significativa.

## DISCUSION

La distunción renal es una causa común de morbilidad en niños con cancer, que reciben terapia. Existe un gran avance en el desarrollo de mejores medidas, siendo los farmacos antineoplasicos los que han disminuido las tasas de mortalidad (5). Entre ellos el Cisplatino, complejo metalico inorganico con actividad citotóxica (6), manejado en tumores sólidos, causando daño renal reversible o irreversible en relacion a la dosis y tiempo de su administracion (7).

En el presente estudio se detecto la nefrototoxicidad por Cisplatino, a nivel de tubulo intersticio con incremento en la fracción excretada de sodio y potasio, posterior a la aplicacion de quimioterapia, asi como perdida de la capacidad de retener agua, con resultados desde el primer ciclo  $p < 0.01$ , este daño se incrementa con aplicaciones sucesivas, similar a lo reportado en la literatura (5,8,9).

Una explicación a esta situación es el mal manejo de iones por los riñones con aumento en la excreción de potasio, y como consecuencia hipokalemia (8,9). Otra explicación es que una necrosis extensa del tubulo renal pudiera perpetuar el daño. Asi como aumento en la depuración de agua libre por afectación de los receptores del sistema arginina-vasopresina (6).

Sin embargo en relacion a la tasa de filtracion glomerular medida por la depuración de creatinina, no hubo cambios significativos a traves de seguimiento a la aplicacion de seis ciclos de quimioterapia, de acuerdo a lo reportado por Skinner y cols. 1992,(8). En donde comentan, que la frecuencia de daño glomerular es menor que el tubular y en controversia con lo reportado por Valles y cols. (10), quienes concluyen que hay una disminucion importante en el aclaramiento de creatinina desde el primer ciclo de quimioterapia. No obstante nosotros observamos en tres pacientes del grupo estudiado, que hubo disminucion de  $120 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  a  $30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . Presentando cuadro clinico de falla renal, azotemia en el 33% e hipokalemia. Lo cual demuestra que nuestro grupo de estudio, si se corrobora daño glomerular pero en menor frecuencia por lo que no es significativo.

Hay reportes de sustancias protectoras como la glicina con acción citoprotectora (9), el dietilditiocarbamato como agente quelante de receptores de proteínas

bloqueando grupos sulfhidrilo (11), o bien administración de Mesna (2-mercapto-etano-sulfonate sodium), que remite la vejiga tóxica, este último no concluyente para la protección de daño glomerular ni tubular, al igual que el manejo de diuréticos no es recomendable (12). El uso conjunto de hiperhidratación con solución salina más manitol al momento de la administración del Cisplatino, mantiene una producción mínima de 100 ml./min., disminuyendo la concentración del medicamento y contacto con el tejido renal siendo la excreción principal del 30% del medicamento en las primeras 24 horas (6).

Por medio de métodos sencillos como los descritos, todo paciente que está siendo tratado con antineoplásicos, en especial Cisplatino se deberá tener un cuidadoso monitoreo de la función renal y electrolitos séricos, para poder detectar en forma oportuna el inicio de daño renal y realizar modificaciones en el manejo, ofreciendo en lo posible disminución de sus efectos colaterales.

## CONCLUSIONES

\* En el seguimiento de los niños con cáncer, a quienes se les administra cisplatino, realizándoles determinación pre y post-quimioterapia, de FeNa, FeK y Depuración de agua libre, se puede detectar en etapas tempranas la toxicidad renal y modificar en forma oportuna la reducción de dosis de antineoplásico o cambio del mismo.

\* En la evolución renal de pacientes que completaron el ciclo de quimioterapia con Cisplatino, se pudo demostrar la presencia de Nefrotoxicidad a nivel de función tubular y función de tubo colector, pero no afectación significativa en la función de filtración glomerular.

## PACIENTES POR EDAD

PACIENTES	EDAD
1	12 años.
2	3 años.
3	10 años.
4	12 años.
5	5 años.
6	14 años.
7	12 años.
8	11 años.
9	6 años.
10	7 años.
11	12 años.
12	16 años.
13	6 años.
14	13 años.
15	7 años.
16	14 años.
17	13 años.
18	14 años.
X	10.3 años.
SD	+3.2 años.

**CUADRO I**

**CUADRO 2**  
**DIAGNOSTICOS ONCOLOGICOS**

DIAGNOSTICO	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
OSTEOSARCOMA DE MIEMBROS PELVICOS	3	16.66%
TUMOR DE SENOS ENDODERMICOS	2	11.1%
DISGERMINOMA DE OVARIO	2	11.1%
RABDOMIOSARCOMA BOTROIDE	2	11.1%
TUMOR NEUROECTODERMICO PRIMITIVO	1	5.5%
TUMOR NEUROECTODERMICO DE FOSA POSTERIOR	1	5.5%
LINFOEPITELIOMA NASOFARINGEO	1	5.5%
SARCOMA SINOVIAL	1	5.5%
SARCOMA DE EWING	1	5.5%
TERATOMA DE TESTICULO	1	5.5%
SARCOMA EPITELOIDE	1	5.5%
HEPATOBLASTOMA	1	5.5%
NEUROBLASTOMA	1	5.5%

Fuente : Expediente Clinico

**CUADRO 3****DEPURACION DE CREATININA**

<b>ANTES</b>	<b>DESPUES</b>
<b>79.8ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>	<b>86ml/min/1.73m<sup>2</sup></b>
<b>SD+-32.32</b>	<b>SD+-47</b>

**Fuente: Expediente clinico.**



**CUADRO 4**  
**DEPURACION DE AGUA LIBRE**

<b>ANTES</b>	<b>DESPUES</b>
<b>819</b>	<b>1179</b>
<b>SD+-385</b>	<b>SD+-338.9</b>

**Fuente: Expediente clinico.**  
**p<0.001.**

**CUADRO 5**

**FRACCION EXCRETADA DE SODIO**

<b>ANTES</b>	<b>DESPUES</b>
<b>0.65</b>	<b>1.5</b>
<b>SD+-0.43</b>	<b>SD+-0.58</b>

**Fuente: Expediente Clinico**  
**p<0.001**

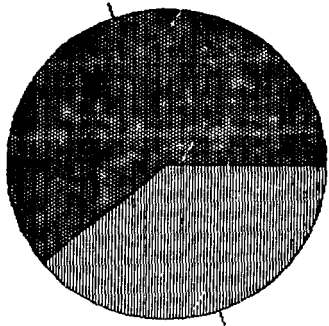
**CUADRO 6**  
**FRACCION EXCRETADA DE POTASIO**

<b>ANTES</b>	<b>DESPUES</b>
7.3	12.6
SD+-4.8	SD+-7

Fuente: Expediente Clinico  
 $p < 0.001$

**GRAFICA** No. 1

**HOMBRES**  
61%

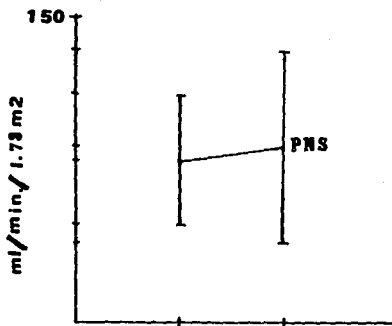


**MUJERES**  
39%

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA 2

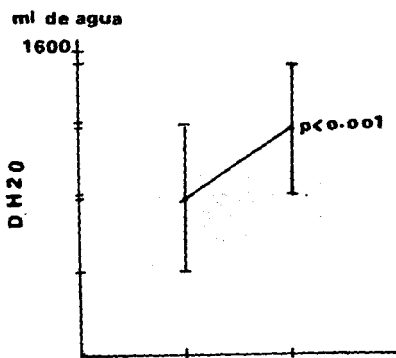
DEPURACION DE CREATININA



PRE-QUIMIOTERAPIA POST-QUIMIOTERAPIA

## GRAFICA 3

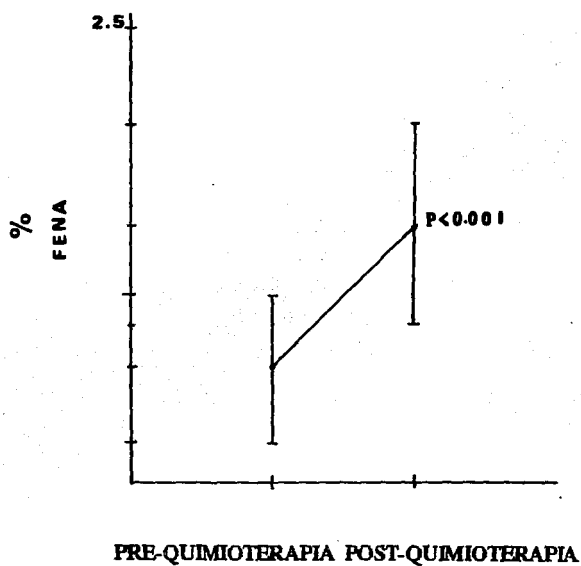
## DEPURACION DE AGUA LIBRE



PRE-QUIMIOTERAPIA POST-QUIMIOTERAPIA

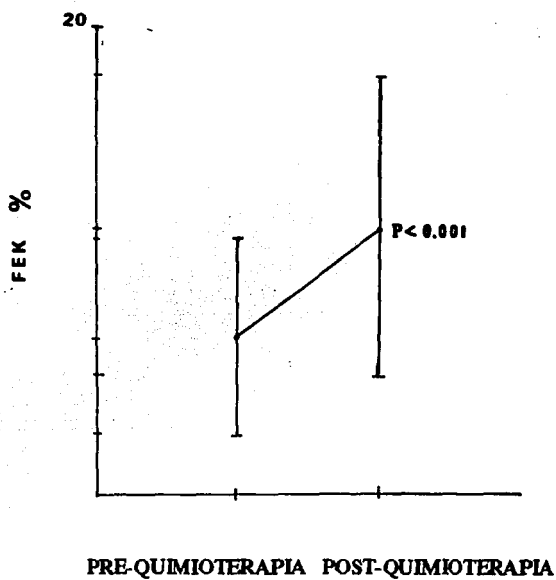
GRAFICA 4

## FRACCION EXCRETADA DE SODIO



GRAFICA 5

## FRACCION EXCRETADA DE POTASIO





**BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Calabresi, P., Parks, R.E. Agentes alquilantes, antimetabolitos y otros agentes antineoplásicos. En Goodman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Mexico D.F.: Editorial Interamericana. 1990: 1053-1091.
- 2.- Meyers, FH, Jawerz E, Goldfieln A. *Manual de farmacología clínica*. Mexico DF: El manual moderno, 1987.
- 3.- Rodríguez CP. *Vademecum académico de medicamentos*. Tomo I. Mexico DF: Facultad de Medicina. UNAM. 1984: 150-151.
- 4.- Dentino M, Luft FC, Yun MN, Williams SD, Einhorn LH. Long term effect of Cis-Diamminedichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer* 1978; 41: 1274-81.
- 5.- Cooper, B.W., Creger, R.J., Soegiarso, W., Mackay, W.L., Lazarus, H. M. Renal dysfunction during high-dose cisplatin therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: Effect of aminoglycoside therapy. *Am J. Med.* 1993; 94: 497-504.
- 6.- Schilsky, RL., *Renal and metabolic toxicities of cancer chemotherapy*. *Se Oncol* 1982; 9: 75-83.
- 7.- Kanaka, CR, Oetliker, OH, Bianchetti, MG. Chronic cisplatin tubulopathy in humans and animals: clear-cut discrepant findings. *Nephron* 1991; 59:693.
- 8.- Slommt, AD., Pearson, LP., Coluthard, AW. The influence of age on nephro-

*toxicity following chemotherapy in children. Br. J. Cancer 1992; 66 Suppl XVIII: 530-35.*

9.- Heyman, S.N. et al. *Protective action of glycine in cisplatin nephrotoxicity. Kidney Int 1991; 40: 273-79.*

10.- Valles , RR., Matos, MM., Aguilar, MM. *Detección temprana de la nefrotoxicidad por cisplatino en niños con cancer. Tesis recepcional. UNAM 1994:9-10.*

11.- Reznik LV, Myazina. EM., Shakchamatova EI, et al. *The prevention of cisplatin-induced renal dysfunction by hidroxyllcontaining diñiocarbamates.*

12.- Caron HN., Gennip, AV. , Voute, PA. *Hyperaminoaciduria identifies pacientes at risk of developing renal tubular toxicity associated with ifosfamide and platinate containing regimens. Med Ped Onc 1992; 20: 42-47.*