

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

320

FACULTAD DE MEDICINA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

"FRECUENCIA DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA E HIPOMAGNASEMIA EN RELACION A LA APLICACIÓN DE CISPLATINO EN TUMORES SÓLIDOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO"

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título en la especialidad de:

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

PEDIATRIA MEDICA

Presenta:

DRA. CLAUDIA SAMANIEGO GARCIA

Asesora:

DRA. ANA ESPERANZA AYON CARDENAS
Oncóloga Peditra del Hospital General de México

DIRECCION DE ENSEÑANZA

MÉXICO, D.F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

200D



Universidad Nacional
Autónoma de México



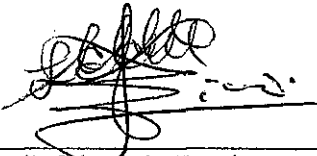
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

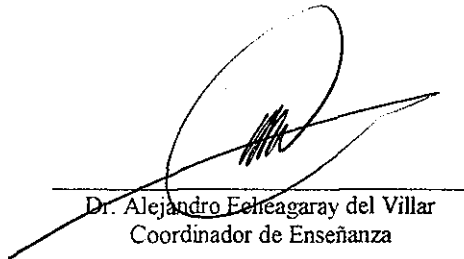
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.


FRECUENCIA DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA E HIPOMAGNESEMIA EN
RELACION A LA APLICACIÓN DE CISPLATINO EN TUMORES SÓLIDOS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

PA 

Dr. Mejía Cobarruvias Francisco
Jefe del servicio de Pediatría
Titular del curso Universitario de la UNAM




Dr. Alejandro Echeagaray del Villar
Coordinador de Enseñanza



Dra. Ana Esperanza Ayón Cárdenas
Médico Adscrito al servicio de Oncología Pediátrica
Titular de la tesis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR DARME EL REGALO DE LA VIDA Y LAS PRUEBAS PARA SER MAS FUERTE CADA VEZ

A MI FAMILIA POR SU APOYO INCONDICIONAL

AL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO POR DARME EL ORGULLO Y LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR MI RESIDENCIA

A MIS PROFESORES QUE HAN LOGRADO UN CAMBIO DE ACTITUD EN MI CON SUS ENSEÑANZAS Y EXPERIENCIA

A LA DRA ANA AYON POR SU CONFIANZA DE HACER ESTE PROYECTO REALIDAD

A MIS NIÑOS POR PERMITIRME APREDER DE ELLOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE	
Tema	Página
Marco teorico	1
Antecedentes Históricos	2
Estructura del cisplatino	3
Mecanismo de acción	3
Farmacocinética farmacodinamia.	4
Usos terapéuticos	4
Nefrotoxicidad por cisplatino	5
Fisiología Renal	7
Pruebas de función renal	11
Insuficiencia renal aguda	15
Causas	18
Etiopatogenia	19
Manifestaciones clínicas	20
Evolución	21
Planteamiento del problema. Y justificación	22
Objetivos	23
Material y método	24
Resultados	25
Discusión	31
Conclusiones	34
Gráficos	35
Bibliografía	39

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FRECUENCIA DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA E HIPOMAGNESEMIA EN RELACION A LA APLICACIÓN DE CISPLATINO EN TUMORES SÓLIDOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MARCO TEORICO



Antecedentes Históricos.

Los agentes derivados del platino son agentes citotóxicos que fueron identificados por Rosenberg y cols. en 1965. Se observó que cuando se hacía pasar una corriente eléctrica entre dos electrodos de platino se producía una inhibición del crecimiento de la E. Coli. Posteriormente se demostró que el efecto inhibitor sobre la multiplicación de las bacterias se debía a la formación de compuestos que contenían platino inorgánico en presencia de iones de amonio y cloruro. En 1968 se encontró que el cis-diaminodicloroplatino (cisplatino) era el compuesto con mayor actividad antitumoral en sistemas experimentales comprobándose que poseía valor clínico(1,2). En 1972 Speer realizó por primera vez pruebas en pacientes con tumores sólidos en etapa terminal obteniéndose resultados alentadores, en algunos casos se observó la reducción de la masa tumoral. En los siguientes años se realizaron otros ensayos clínicos realizados por varios oncólogos, respaldados por el National Cancer Institute (NIC) en los Estados Unidos de América. En 1977 Wallace y colaboradores observaron en ensayos clínicos la utilidad del cisplatino en el tratamiento del cáncer de ovario. Sin embargo su uso se restringió al observar como principal efecto indeseable la aparición de nefrotoxicidad, y fue Hayes quien propuso la hiperhidratación observándose disminución importante de la insuficiencia renal(3). Otros avances importantes fueron los realizados por Mem quien sugirió que la administración del quimioterápico por infusión lenta en un periodo de 6 a 8 horas disminuía considerablemente el riesgo de

nefrotoxicidad. Sidgestad en 1979 observó mediante ensayos de investigación que la célula neoplásica era más vulnerable al efecto letal del cisplatino en la fase G1 del ciclo celular(4,5). Con posterioridad fueron sintetizados y evaluados más de 1000 compuestos que contenían platino. Uno de ellos el carboplatino, fue aprobado en 1989 para el tratamiento del cáncer de ovario, otros compuestos aún continua en evaluación(6). En los últimos años se han reportado grandes avances en los estudios acerca de las características en cuanto a la farmacocinética y farmacodinamia en los pacientes pediátricos con el uso de cisplatino, como han sido los estudios realizados por Peng y colaboradores en 1997(7).

Estructura química del cisplatino

El cis-aminodichloroplatino (cisplatino) es un compuesto inorgánico, soluble en agua, de estructura plana, cuadrada, formado por un átomo central de platino rodeado de dos átomos de cloro y dos grupos de amonio. Esta configuración adquiere el carácter de cis cuando los átomos de cloro y amonio no están en el mismo lado que el platino. Este se encuentra en estado de oxidación +2 (8). Forma enlaces covalentes, por lo que sus reacciones se asemejan en cierto modo a las reacciones de sustitución de carbono, especialmente a las reacciones de alquilación (9).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

nefrotoxicidad. Sidgestad en 1979 observó mediante ensayos de investigación que la célula neoplásica era más vulnerable al efecto letal del cisplatino en la fase G1 del ciclo celular(4,5). Con posterioridad fueron sintetizados y evaluados más de 1000 compuestos que contenían platino. Uno de ellos el carboplatino, fue aprobado en 1989 para el tratamiento del cáncer de ovario, otros compuestos aún continua en evaluación(6). En los últimos años se han reportado grandes avances en los estudios acerca de las características en cuanto a la farmacocinética y farmacodinamia en los pacientes pediátricos con el uso de cisplatino, como han sido los estudios realizados por Peng y colaboradores en 1997(7).

Estructura química del cisplatino

El cis-aminodichloroplatino (cisplatino) es un compuesto inorgánico, soluble en agua, de estructura plana, cuadrada, formado por un átomo central de platino rodeado de dos átomos de cloro y dos grupos de amonio. Esta configuración adquiere el carácter de cis cuando los átomos de cloro y amonio no están en el mismo lado que el platino. Este se encuentra en estado de oxidación +2 (8). Forma enlaces covalentes, por lo que sus reacciones se asemejan en cierto modo a las reacciones de sustitución de carbono, especialmente a las reacciones de alquilación (9).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Mecanismo de acción.

El cisplatino penetra a las células por difusión. Los átomos del cloruro pueden ser desplazados en forma directa por reacción con nucleófilos como los tioles, es probable que la hidrólisis del cloruro sea la responsable de la formación de las formas activas del fármaco que son las que reaccionan con los ácidos nucleicos y las proteínas. Las concentraciones bajas de cloruro favorecen la hidrólisis, en tanto que las concentraciones altas del anión inhiben la activación del fármaco. Esto explica la efectividad de la diuresis del cloruro para prevenir la acción nefrotóxica. Los complejos del platino pueden reaccionar con el DNA formando uniones cruzadas intracatenarias e intercatenarias. El N de la guanina es altamente reactivo, por lo que las uniones cruzadas del platino más fácilmente demostradas son las que efectúa con guaninas adyacentes a la misma cadena del DNA. También se ha demostrado la unión covalente de las proteínas con el DNA(9,10).

La especificidad del cisplatino con respecto a las fases del ciclo celular parece variar entre los distintos tipos de células, aunque los efectos de uniones cruzadas son más pronunciados sobre la fase S(3,4).

Además de su capacidad de reaccionar con el DNA, el cisplatino también puede reaccionar con otros nucleófilos, como los grupos sulfidrilo de las proteínas. Se dice que algunos de los efectos tóxicos de esta droga, como la nefrotoxicidad, ototoxicidad y la emesis intensa, pueden ser el resultado de estas acciones.

Algunos compuestos tioles presentan afección por el platino y pueden llegar a desplazarlo del DNA, formando complejos estables e irreversibles. Estos agentes disminuyen la acción citotóxica del platino(10).

Farmacocinética y farmacodinamia.

El cisplatino no es efectivo cuando se administra por vía oral. Luego su administración por vía intravenosa, empleando las dosis habituales el fármaco tiene una vida media de 25 a 50 minutos en el plasma, posteriormente las concentraciones declinan con una vida media de 58 a 73 horas. La vida media es mayor en pacientes que reciben dosis altas de cisplatino. Más del 90% del platino que se encuentra en sangre está unido a las proteínas plasmáticas. Se detectan concentraciones altas de cisplatino en riñón, hígado, intestino y testículos, pero la concentración en sistema nervioso central es escasa. Solo una pequeña porción del fármaco se excreta por el riñón durante las primeras 6 horas; después de los 5 días, hasta el 43% de la dosis administrada. obtiene por medio de la orina. Cuando se administra por infusión la vida media en plasma es más corta y la cantidad de droga excretada es mayor (7,10). Se fija también en la piel, hueso y músculo, pero su penetración es pobre en la barrera hematoencefálica (11).

Usos terapéuticos

El cisplatino ha sido establecido como un agente antineoplásico eficiente en el tratamiento de múltiples tumores sólidos en niños, incluyendo neuroblastomas, osteosarcomas, tumores hepáticos y tumores del sistema nervioso central(6). Así mismo Bajurin y colaboradores en 1993 sugirieron que el cisplatino poseía una gran actividad contra algunos tumores germinales en adolescentes y adultos(13). Su uso además se ha extendido al tratamiento de carcinomas de células escamosas, tumores diversos de cabeza y cuello, carcinoma de próstata y de vejiga (12,14).



Farmacocinética y farmacodinamia.

El cisplatino no es efectivo cuando se administra por vía oral. Luego su administración por vía intravenosa, empleando las dosis habituales el fármaco tiene una vida media de 25 a 50 minutos en el plasma, posteriormente las concentraciones declinan con una vida media de 58 a 73 horas. La vida media es mayor en pacientes que reciben dosis altas de cisplatino. Más del 90% del platino que se encuentra en sangre está unido a las proteínas plasmáticas. Se detectan concentraciones altas de cisplatino en riñón, hígado, intestino y testículos, pero la concentración en sistema nervioso central es escasa. Solo una pequeña porción del fármaco se excreta por el riñón durante las primeras 6 horas; después de los 5 días, hasta el 43% de la dosis administrada. obtiene por medio de la orina. Cuando se administra por infusión la vida media en plasma es más corta y la cantidad de droga excretada es mayor (7,10). Se fija también en la piel, hueso y músculo, pero su penetración es pobre en la barrera hematoencefálica (11).

Usos terapéuticos

El cisplatino ha sido establecido como un agente antineoplásico eficiente en el tratamiento de múltiples tumores sólidos en niños, incluyendo neuroblastomas, osteosarcomas, tumores hepáticos y tumores del sistema nervioso central(6). Así mismo Bajurin y colaboradores en 1993 sugirieron que el cisplatino poseía una gran actividad contra algunos tumores germinales en adolescentes y adultos(13). Su uso además se ha extendido al tratamiento de carcinomas de células escamosas, tumores diversos de cabeza y cuello, carcinoma de próstata y de vejiga (12,14).



La nefrotoxicidad inducida por el cisplatino es uno de los efectos adversos más importantes reportados en la literatura, otro de los efectos adversos es la ototoxicidad que se manifiesta por los acúfenos y pérdida de la audición para altas frecuencias (4000 a 8000HZ). La ototoxicidad puede ser unilateral o bilateral y tiende a ser más frecuente y más grave cuando se repiten las dosis, puede ser más pronunciada en los niños(15,16). En casi todos los pacientes se presentan náuseas y vómito que en general pueden ser controlados con agentes antieméticos. En dosis altas el cisplatino produce neuropatía periférica que empeora después de haberse discontinuado el tratamiento. Puede presentarse mielosupresión leve o moderada, acompañada de leucopenia y trombocitopenia transitoria(8). Son frecuentes las alteraciones electrolíticas que incluyen hipomagnesemia, hipocalcemia, hipokalemia e hipofosfatemia. También se ha observado manifestaciones como hiperuricemia, convulsiones, anemia hemolítica, alteraciones cardíacas. Reacciones de tipo anafilácticas caracterizadas por edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión puede presentarse a los pocos minutos de la administración del fármaco(3,6,8).

NEFROTOXICIDAD POR CISPLATINO

El efecto más importante del empleo del cisplatino como agente antineoplásico en la literatura ha sido la nefrotoxicidad que ocurre consecutivamente a la administración del mismo. Una característica no usual de la nefrotoxicidad por cisplatino es el daño renal irreversible en algunos casos (18,19)

El patrón de la toxicidad renal por cisplatino que corresponde a su administración a dosis respuesta, puede ser gradual o súbito. El daño desde el punto de vista anatomopatológico consiste en lesión tubulointersticial y proteinuria masiva como consecuencia . Se ha demostrado que la excreción de beta-globulina antecede a la falla renal, lo cual sugiere que el que el daño tubular puede ocurrir en un nivel subclínico antes del incremento de la creatinina plasmática. El proceso

La nefrotoxicidad inducida por el cisplatino es uno de los efectos adversos más importantes reportados en la literatura, otro de los efectos adversos es la ototoxicidad que se manifiesta por los acúfenos y pérdida de la audición para altas frecuencias (4000 a 8000HZ). La ototoxicidad puede ser unilateral o bilateral y tiende a ser más frecuente y más grave cuando se repiten las dosis, puede ser más pronunciada en los niños(15,16). En casi todos los pacientes se presentan náuseas y vómito que en general pueden ser controlados con agentes antieméticos. En dosis altas el cisplatino produce neuropatía periférica que empeora después de haberse descontinuado el tratamiento. Puede presentarse mielosupresión leve o moderada, acompañada de leucopenia y trombocitopenia transitoria(8). Son frecuentes las alteraciones electrolíticas que incluyen hipomagnesemia, hipocalcemia, hipokalemia e hipofosfatemia. También se ha observado manifestaciones como hiperuricemia, convulsiones, anemia hemolítica, alteraciones cardíacas. Reacciones de tipo anafilácticas caracterizadas por edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión puede presentarse a los pocos minutos de la administración del fármaco(3,6,8).

NEFROTOXICIDAD POR CISPLATINO

El efecto más importante del empleo del cisplatino como agente antineoplásico en la literatura ha sido la nefrotoxicidad que ocurre consecutivamente a la administración del mismo. Una característica no usual de la nefrotoxicidad por cisplatino es el daño renal irreversible en algunos casos (18,19)

El patrón de la toxicidad renal por cisplatino que corresponde a su administración a dosis respuesta, puede ser gradual o súbito. El daño desde el punto de vista anatomopatológico consiste en lesión tubulointersticial y proteinuria masiva como consecuencia . Se ha demostrado que la excreción de beta-globulina antecede a la falla renal, lo cual sugiere que el que el daño tubular puede ocurrir en un nivel subclínico antes del incremento de la creatinina plasmática. El proceso

anatomopatológico de lesión consiste en daño tubular con degeneración y necrosis del mismo. Como consecuencia ocurre alteraciones en la función tubular normal tales como : incremento de la excreción de magnesio, hiperfosfaturia, hipocalcemia y como consecuencia de la alteración electrolítica tetania. En algunas series de casos descritos en la literatura en pacientes que recibieron cisplatino a dosis de 70mg/m²sc tres veces por semana el 52% desarrollaron hipomagnesemia que representa indirectamente el daño tubular agudo. La presencia hipomagnesemia se ha relacionado con el empleo de otros fármacos, particularmente aminoglucósidos que agravan la falla renal(18).

Los mecanismos por medio de los cuales el cisplatino genera insuficiencia renal aún son desconocidos, sin embargo algunos estudios experimentales han demostrado que este daño puede ser abrupto, con disminución del flujo renal efectivo dentro de las primeras horas de aplicación de cisplatino. Se sabe que el cisplatino es filtrado a nivel glomerular y absorbido a nivel tubular parcialmente, está se encuentra incrementada en presencia de niveles bajos de cloruro intracelular atravesando la membrana celular formando un complejo con el DNA provocando la citotoxicidad. La lesión renal se ha observado a nivel tubular tanto proximal como distal así como en los túbulos colectores. El glomérulo, según algunos reportes, es relativamente preservado a pesar del extenso daño tubular por efecto del potencial transmembrana(20).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FISIOLOGÍA RENAL

El riñón es un órgano que juega un papel importante en la excreción de sustancias tanto endógenas como exógenas. Algunos agentes quimioterápicos son metabolizados por el riñón y otros son excretados como metabolitos o como compuestos inalterados. Se ha descrito la nefrotoxicidad potencial de muchos agentes anticancerosos condicionado tanto insuficiencia renal aguda como crónica (por ejemplo cisplatino) o lesión renal inespecífica (por ejemplo ifosfámid). Algunos otros agentes no son usualmente nefrotóxicos únicamente bajo ciertas circunstancias. En presencia de insuficiencia renal otros fármacos excretados por el riñón pueden acumularse y ejercer una toxicidad renal potencial. Finalmente algunos agentes quimioterápicos pueden inducir falla renal, desequilibrios ácido base, o anomalías electrolíticas, resultando como consecuencia una dramática respuesta a la terapia tal como es el síndrome de lisis tumoral o nefropatía por depósito del ácido úrico.

La estructura y función del riñón se ha dividido en dos categorías predominantes, la glomerular y la tubular. Y de acuerdo con esta clasificación se agrupan las diferentes enfermedades.

Los riñones son órganos muy vascularizados y relacionados directamente con la regulación del volumen y la composición del líquido extracelular y con la eliminación de productos de desecho. Estas funciones son realizadas básicamente por la nefrona a través de dos procesos consecutivos: la filtración glomerular y el transporte tubular (reabsorción y secreción) los cuales dan origen a la formación de la orina. Además de estas funciones el riñón cumple un papel importante en el control de la eritropoyesis, la regulación de la presión arterial y el metabolismo de la vitamina D(12,21,223).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Flujo sanguíneo renal.

En condiciones normales, los riñones reciben alrededor del 20% del gasto cardíaco, lo que representa aproximadamente 1.2 litros de sangre por minuto. La distribución intrarrenal del flujo sanguíneo no es uniforme, así que mientras el flujo cortical representa el 75% del flujo sanguíneo, el flujo medular solo el 25%. De modo característico la papila renal es un territorio escasamente irrigado, ya que tan solo recibe 1% del flujo renal. A medida que la sangre circula a través de los capilares glomerulares alrededor del 20% del volumen plasmático atraviesa la pared hacia el espacio urinario de Bowman. Este paso o filtración glomerular se debe sobre todo a la elevada presión hidrostática existente en el interior de los capilares del glomérulo, favorecida por la especial situación del lecho capilar glomerular entre las dos arteriolas. En condiciones normales, el volumen del filtrado glomerular (FG) es de alrededor 120ml/min y representa la quinta parte del flujo plasmático renal(21).

Filtración glomerular (FG).

En el glomérulo renal se obtiene un filtrado libre de macromoléculas. Este proceso denominado filtración glomerular se produce solo por la interacción de fuerzas físicas. El volumen de FG está determinado por una parte, por la diferencia entre las presiones hidrostáticas y coloidosmóticas transcapi-lares y por otra, por el denominado coeficiente de ultrafiltración. La presión hidrostática transcapi-lar es la diferencia entre la presión hidrostática en el interior del capilar glomerular y la que existe en el espacio de Bowman, diferencia que favorece el proceso de filtración glomerular. La presión coloidosmótica transcapi-lar es la diferencia entre la presión coloidosmótica en el interior del capilar glomerular y la existente en el espacio de Bowman,

diferencia que tiende a oponerse a la filtración glomerular. El otro factor que interviene como determinante de la FG es el coeficiente de ultrafiltración (K) el cual está determinado en función de área total de superficie filtrante y de la permeabilidad hidráulica de la permeabilidad capilar.

En resumen, el volumen de filtración glomerular es el resultado de la presión neta de ultrafiltración (PUF) ejercida sobre una superficie que posee unas características intrínsecas definidas por el coeficiente de ultrafiltración (K), según la siguiente fórmula general:

$$FG = PUF \times K$$

La filtración glomerular normal es de alrededor de 120ml/min/1.73cm² de superficie corporal. Algunas situaciones patológicas ocasionan modificaciones causadas de los determinantes de IFG. Este disminuye en las siguientes circunstancias: a) descenso de la presión hidrostática intracapilar (hipotensión); b) aumento de la presión coloidosmótica del plasma (deshidratación); c) aumento de la presión hidrostática en el espacio de Bowman (obstrucción urinaria); d) disminución del flujo sanguíneo renal (insuficiencia cardíaca); y e) disminución del coeficiente de ultrafiltración (enfermedad renal intrínseca).

Función tubular

A medida que el ultrafiltrado glomerular progresa a lo largo del túbulo renal, la mayor parte del agua y de los solutos filtrados se reabsorben desde la luz tubular hasta los capilares peritubulares. Esta reabsorción se caracteriza por ser cuantitativamente más elevada y además selectiva. Algunas de las sustancias como la glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato son reabsorbidos casi en su totalidad. Otras sustancias como la urea se reabsorben sólo parcialmente y aparecen en

la orina en cantidades variables-. El agua y la mayor parte de los iones presentes en el ultrafiltrado glomerular, como es el sodio, el cloro, el potasio, el calcio, el fósforo y el magnesio, también se reabsorben en su mayor parte para mantener constante el volumen y la composición del medio extracelular. Un pequeño porcentaje de la cantidad filtrada es sin embargo eliminada por la orina y en condiciones normales, la cantidad excretada refleja fielmente la ingesta diaria de cada uno de ellos. Algunas sustancias por el contrario son secretadas desde los capilares hacia el interior de la luz tubular, como sucede con los diversos ácidos y bases orgánicos. La secreción tubular es además una vía de eliminación particularmente eficaz de las sustancias extrañas del organismo. La cantidad filtrada de una sustancia puede calcularse multiplicando su concentración plasmática (P) por el volumen del FG. La cantidad excretada es a su vez el producto de su concentración urinaria (U) por el volumen de la orina (V). Cuando una sustancia es reabsorbida en algún segmento del túbulo y secretada en otro, la cantidad excretada refleja el resultado neto de sus tasas respectivas de absorción y secreción tubulares.

La reabsorción de agua y solutos por los diferentes segmentos del túbulo renal, al igual que su secreción, se produce por un mecanismo de transporte entre la luz tubular y los capilares peritubulares. El transporte es activo cuando se efectúa en contra un gradiente de concentraciones o de potenciales eléctricos desfavorable y por consiguiente consume energía. El transporte activo, consume siempre oxígeno, producción de CO₂ y liberación de lactato. La energía requerida proviene del metabolismo celular y es utilizada por las denominadas bombas transportadoras. El transporte tubular es pasivo cuando se produce a favor de un gradiente de presión o electroquímico, y por consiguiente sin consumo energético alguno(12,21).

Excreción de fármacos

El principal proceso por medio del cual los riñones se encargan de la excreción de medicamentos incluye la filtración glomerular y el transporte activo y pasivo. Los determinantes de la filtración de fármacos a través de los glomerulos incluye: a) tamaño molecular, b) unión a proteínas, c) integridad glomerular, y d) cantidad de nefronas.

La proporción del fármaco filtrado y excretado dependen del flujo renal, del grado de metabolismo y excreción extrerrenal. Por tanto, el flujo urinario condiciona la eliminación del fármaco, así la dilución de la orina favorece la excreción y un incremento del flujo urinario disminuye su tiempo de reabsorción(23). Una vez que el medicamento accede al fluido tubular a través de la filtración glomerular a los túbulos proximales, éste puede ser reabsorbido pasivamente en los sitios distales de la nefrona. El pH urinario puede afectar el estado de ionización de las moléculas y es un determinante de la absorción del fármaco. En general un fármaco no ionizado puede ser absorbido en una mayor proporción que aquel que se encuentre en estado ionizado(23).

Otras variables en la enfermedad renal que pueden afectar la farmacocinética de los fármacos incluyen: a) absorción variable en presencia de edema intersticial, b) alteraciones en su unión con albúmina sérica, y/o c) alteraciones a nivel del metabolismo hepático debido a la uremia(24,25).

PRUEBAS DE FUNCION RENAL

La mayoría de las pruebas destinadas a determinar la capacidad renal de excreción de una sustancia que se eliminan por la orina utilizan la noción de aclaramiento renal. Otras exploran el comportamiento del riñón en situaciones de máximo esfuerzo, como las pruebas de concentración y dilución urinaria.

Excreción de fármacos

El principal proceso por medio del cual los riñones se encargan de la excreción de medicamentos incluye la filtración glomerular y el transporte activo y pasivo. Los determinantes de la filtración de fármacos a través de los glomerulos incluye: a) tamaño molecular, b) unión a proteínas, c) integridad glomerular, y d) cantidad de nefronas.

La proporción del fármaco filtrado y excretado dependen del flujo renal, del grado de metabolismo y excreción extrerrenal. Por tanto, el flujo urinario condiciona la eliminación del fármaco, así la dilución de la orina favorece la excreción y un incremento del flujo urinario disminuye su tiempo de reabsorción(23). Una vez que el medicamento accede al fluido tubular a través de la filtración glomerular a los túbulos proximales, éste puede ser reabsorbido pasivamente en los sitios distales de la nefrona. El pH urinario puede afectar el estado de ionización de las moléculas y es un determinante de la absorción del fármaco. En general un fármaco no ionizado puede ser absorbido en una mayor proporción que aquel que se encuentre en estado ionizado(23).

Otras variables en la enfermedad renal que pueden afectar la farmacocinética de los fármacos incluyen: a) absorción variable en presencia de edema intersticial, b) alteraciones en su unión con albúmina sérica, y/o c) alteraciones a nivel del metabolismo hepático debido a la uremia(24,25).

PRUEBAS DE FUNCION RENAL

La mayoría de las pruebas destinadas a determinar la capacidad renal de excreción de una sustancia que se eliminen por la orina utilizan la noción de aclaramiento renal. Otras exploran el comportamiento del riñón en situaciones de máximo esfuerzo, como las pruebas de concentración y dilución urinaria.

Pruebas de aclaramiento renal

El aclaramiento o capacidad renal de excretar una sustancia se calcula empleando la siguiente fórmula

$$\text{Aclaración} = \frac{O \cdot V}{P}$$

Donde O es la concentración de una sustancia x en la orina, P es la concentración plasmática y V el volumen minuto de orina. Esta fórmula expresa la relación que existe entre la cantidad de sustancia eliminada y su concentración plasmática. El resultado se expresa en ml/min y equivale al volumen de plasma que es completamente depurado durante su paso por los riñones en la unidad de tiempo.

El aclaramiento de la urea es una de las primeras pruebas utilizadas para medir el funcionamiento renal. La urea se filtra por el glomérulo y luego experimenta una reabsorción parcial en los túbulos, al tiempo que también es secretada, aunque en menor grado. En cualquier caso la reabsorción tubular de la urea filtrada está influida por el volumen de la diuresis el cual depende a su vez del grado de hidratación. Por esta y otras razones el aclaramiento de urea se ha abandonado.

El aclaramiento de creatinina endógena es, por el contrario una prueba muy útil y aceptada como medida del filtrado glomerular. Su realización es sencilla, ya que solamente requiere determinar las concentraciones de creatinina en plasma y orina y el volumen urinario minuto, en condiciones normales el aclaramiento de creatinina es de 100-120ml/min. La creatinina se elimina en su mayor parte por filtración, razón por la que se utiliza como medida clínica de filtración

glomerular. Sin embargo la creatinina es también secretada por los túbulos renales, secreción que tiende a aumentar a medida que se elevan las concentraciones de creatinina sérica. Por esta razón cuando existe insuficiencia renal avanzada, el aclaramiento renal es superior al filtrado glomerular, no obstante, a pesar de estas limitaciones, se ha demostrado su utilidad clínica y es aceptado de forma universal.

Concentración plasmática de creatinina

Debido a los problemas inherentes a la obtención de orina minutada para la determinación de la depuración de creatinina se ha propuesto la aplicación de fórmulas que estiman la FG en función de la talla y de los valores plasmáticos de creatinina. Se basan los autores en que la excreción de creatinina es proporcional a su producción, la cual depende la masa muscular, que a su vez está en relación con la talla. La fórmula más utilizada en niños de 2 a 12 años es la propuesta por Schwartz:

$$FG \text{ (ml/min/1.73m}^2\text{)} = 0.55 \times \text{talla(cm)} [\text{Cr}] \text{ (mg/100ml)}$$

Filtración glomerular

A través de los capilares glomerulares se produce la ultrafiltración del plasma, que representa aproximadamente el flujo sanguíneo renal total. Para medir la filtración glomerular (FG) se debe contar con una sustancia que al no ligarse a las proteínas filtre y se libere a través de los capilares glomerulares y que no sea agregada ni absorbida por el túbulo. En un determinado tiempo la cantidad filtrada de dicho soluto será la misma que la obtenida en la orina :

$$FG[x]=V \times X$$

Por lo tanto, y según la fórmula anterior, la depuración de una sustancia que filtra libremente y no es reabsorbida ni segregada por el túbulo representa la filtración glomerular. La inulina es un polímero de fructosa que posee estas características, por lo que su depuración equivale a la filtración glomerular. No obstante, la determinación de la filtración glomerular mediante la realización de la depuración de inulina presenta dificultades ya que requiere además de la perfusión de una sustancia exógena, la colección minutada de la orina y, por tanto, en el niño de corta edad se debe realizar cateterismo vesical.

Determinación de la FG mediante la inyección única de isótopos.

El aclaramiento renal de una sustancia que no se sintetiza ni se degrada en el organismo y se elimina por completo por la orina se puede calcular mediante un estudio comparativo, analizando su velocidad de desaparición del plasma, que será función de su eliminación por la orina. Mediante la realización de estas técnicas, para las que suelen utilizarse isótopos radioactivos se evita la recolección de orina. El uso del modelo bicompartamental exige la toma de al menos seis muestras sanguíneas a partir de la inyección del trazador, aunque para facilitar la prueba se ha propuesto la utilización de un modelo monoexperimental, aprovechando la circunstancia de que pasados 90-120 minutos la desaparición del radioisótopo se ajusta al modelo:

$$FG(\text{ml}/\text{min})= V \times 0.693/t_{1/2}$$

La utilización mediante gammacámara de imágenes de la captación renal tras una inyección directa (bolo) de DPTATc, permite la estimación de la función de cada riñón por separado. Otros radioisótopos utilizados para la determinación de la FG son Cr-labellet EDTA (ácido etilenediaminetetracético)(21,26).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA)

La insuficiencia renal aguda se desarrolla cuando la función renal disminuye hasta un grado en que no puede sostenerse por más tiempo la homeostasis de los líquidos corporales. Es frecuente la oliguria (volumen urinario diario menor de 400ml/m²), pero la diuresis puede ser prácticamente normal en algunos tipos de insuficiencia renal aguda (nefrotoxicidad por fármacos).

Etiología

Las causas de insuficiencia renal se deben de dividir en las siguientes:

Prerenal.

Las causas de este tipo de insuficiencia renal reducen la perfusión renal como consecuencia del descenso en la volemia circulante total efectiva. No se observan datos de daño renal. El descenso del volumen intravascular provoca que disminuya el gasto cardíaco y se reduzca el flujo sanguíneo de la corteza renal, así como la tasa de filtración glomerular (TFG). Si pasado un tiempo, se corrige la causa que originó la hipoperfusión, la función renal se normaliza. Sin

La utilización mediante gammacámara de imágenes de la captación renal tras una inyección directa (bolo) de DPTATc, permite la estimación de la función de cada riñón por separado. Otros radioisótopos utilizados para la determinación de la FG son Cr-labellet EDTA (ácido etilenediaminetetracético)(21,26).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA)

La insuficiencia renal aguda se desarrolla cuando la función renal disminuye hasta un grado en que no puede sostenerse por más tiempo la homeostasis de los líquidos corporales. Es frecuente la oliguria (volumen urinario diario menor de 400ml/m²), pero la diuresis puede ser prácticamente normal en algunos tipos de insuficiencia renal aguda (nefrotoxicidad por fármacos).

Etiología

Las causas de insuficiencia renal se deben de dividir en las siguientes:

Prerenal.

Las causas de este tipo de insuficiencia renal reducen la perfusión renal como consecuencia del descenso en la volemia circulante total efectiva. No se observan datos de daño renal. El descenso del volumen intravascular provoca que disminuya el gasto cardíaco y se reduzca el flujo sanguíneo de la corteza renal, así como la tasa de filtración glomerular (TFG). Si pasado un tiempo, se corrige la causa que originó la hipoperfusión, la función renal se normaliza. Sin

embargo, si persiste la hipoperfusión después de un periodo crítico, entonces puede producirse un daño en el parenquima renal.

Renal.

Las causas renales de la insuficiencia renal aguda comprenden las formas rápidamente progresivas de los diferentes tipos de glomerulonefritis, que constituyen causas frecuentes de insuficiencia renal aguda en los niños mayores. La activación del sistema de la coagulación dentro del riñón, con trombosis de los pequeños vasos, es causa también de insuficiencia renal aguda.

El término de necrosis tubular aguda se describe originalmente como un síndrome de insuficiencia renal aguda en ausencia de lesiones arteriales o glomerulares. El mecanismo propuesto consiste en la necrosis de las células tubulares. No se conoce con certeza el mecanismo exacto, sin embargo se han propuesto como factores condicionantes alteraciones en la hemodinamia intrarenal, obstrucción tubular y flujo retrogrado pasivo del filtrado glomerular a través de las células tubulares dañadas hacia los capilares peritubulares.

Los medicamentos, los preparados diagnósticos y otras sustancias químicas pueden alterar directamente al riñón disminuyendo el flujo sanguíneo renal, produciendo una necrosis tubular aguda o una obstrucción intratubular o también de forma indirecta como la inducción de una reacción alérgica o de hipersensibilidad en los vasos sanguíneos o intersticio. La nefrotoxicidad resulta casi siempre reversible si se elimina la sustancia nociva.

Posrenales.

Las causas posrenales de la insuficiencia renal aguda comprenden las obstrucciones del aparato urinario. Si los dos riñones funcionan bien es necesaria una obstrucción bilateral de los uréteres para que se manifieste la insuficiencia renal. Conviene destacar que la dilatación del sistema colector superior no ocurre hasta varios días después de la obstrucción ureteral aguda.

Una detallada evaluación clínica es de ayuda no solamente en la selección apropiada del fármaco y dosis a emplear en determinados pacientes sino también en la identificación de pacientes de alto riesgo de desarrollar disfunción renal, así como identificar de forma temprana la nefrotoxicidad de los diferentes agentes quimioterápicos empleados. Estos agentes no solo disminuyen el índice de filtración glomerular sino que también pueden causar disfunción tubular proximal o distal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Prerenal

Falla de bomba

- a) Cirugía cardíaca
- b) Arritmias
- c) Insuficiencia cardíaca

Hipovolemia

- a) Deshidratación
- b) Hemorragia
- c) Pérdidas en tercer espacio
- d) Hipoalbuminemia (nefrosis, hepatopatía)

Hemodinamica intrarrenal alterada

- a) Bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina
- b) Antiinflamatorios no esteroideos
- c) Síndrome hepatorenal

Renal

Glomerulonefritis

Vascular

- a) Trombosis de la arteria renal
- b) Obstrucción de la vena renal

Necrosis tubular aguda

- a) Nefrotóxica por fármacos y quimioterápicos
- b) Asociada a pigmentos
- c) Isquémica

Nefritis intersticial aguda

- a) Relacionada a fármacos (penicilina, cefalosporinas, tiazidas, alprinol)
- b) Infección
- c) Varias (infiltración tumoral, ácido úrico, hipocalcemia)



Fisiopatología

En la fisiopatología de la Insuficiencia renal se describen cuatro elementos que intervienen en mayor o menor proporción: dos se relacionan con la formación del ultrafiltrado glomerular y dos con alteraciones en los túbulos.

-Disminución del flujo sanguíneo renal (FSR). Se relaciona con una disminución importante de la presión hidráulica de filtración que se asocia con vasoconstricción persistente de la arteriola eferente, se ha sugerido la intervención de ciertas sustancias tales como angiotensina II, déficit de prostaglandinas o calicreína.

-Disminución de la permeabilidad de la membrana glomerular. A cualquier nivel de presión hidrostática capilar, la cantidad de filtrado formado es proporcional al coeficiente de ultra filtrado (K) de la membrana glomerular. Las alteraciones de la membrana causadas por la isquemia o por nefrotoxinas puede originar una importante reducción de dicho coeficiente hay por consiguiente reducción de la filtración glomerular (FG).

Obstrucción tubular. La necrosis del epitelio tubular y su desprendimiento en la luz de los tubulos da lugar a la formación de cilindros celulares que obstruyen la luz de los tubulos renales . Esta obstrucción originaría un aumento de la presión hidrostática intratubular que se transmite en el espacio de Bowman, disminuyendo la FG.

Difusión transtubular. Parte del ultrafiltrado glomerular atraviesa los epitelios lesionados o bien sale al intersticio renal a través de las zonas de ruptura de la membrana basal túbular y origina edema intersticial que drena a la circulación por los linfáticos y capilares. Estos mecanismos no son excluyentes entre si y es posible que varios de ellos actúen simultáneamente.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de presentación dependen o se modifican por la enfermedad desencadenante. Las manifestaciones clínicas relacionadas con la insuficiencia renal consisten en palidez (anemia), reducción de la diuresis, edema (sobrecarga hidrosalina), hipertensión, vómito, letargia (encefalopatía urémica). Las complicaciones de la insuficiencia renal aguda se caracterizan por sobrecarga de volumen con insuficiencia cardíaca congestiva y edema pulmonar, arritmias, hemorragias digestivas por úlceras de estrés o gastritis, crisis convulsivas, coma y alteraciones en el comportamiento.

Evaluación diagnóstica.

La característica fundamental de la IRA es la aparición de uremia aguda de rápido desarrollo. La pérdida de la función excretora renal se traduce en una retención de productos nitrogenados en sangre, que pueden comprobarse midiendo las concentraciones de urea y creatinina. El incremento de los niveles de urea de 10-20mg/dl/día y de creatinina de 0.5-1.0mg/dl/día como promedio pueden orientar al diagnóstico de IRA.

La hipercalemia es otra complicación frecuente de la IRA, que se produce por la salida del potasio intracelular al líquido extracelular, inducida por la lesión tisular tubular, el catabolismo, la acidosis y la producción de ácidos no volátiles.

Evolución.

En la evolución de la IRA se reconocen tres periodos:

a) Periodo de inicio. Comienza con la isquemia renal o la exposición a nefrotoxinas y se extiende hasta la aparición de uremia aguda. Esta fase suele ser de corta duración (horas o algunos días), aunque en circunstancias especiales puede ser más prolongada.

b) Periodo de uremia que se acompaña de oliguria o con diuresis conservada.

La duración de este periodo suele ser de 10 a 20 días y en casos excepcionales de semanas e incluso meses. En esta fase aparecen las manifestaciones clínicas y las alteraciones de las pruebas de funcionamiento renal, que requieren controles frecuentes para determinar su progresión e instaurar el tratamiento adecuado. La mayor tasa de mortalidad ocurre en este periodo.

c) Recuperación. Inicia cuando la diuresis se incrementa hasta un nivel suficiente para evitar que sigan aumentando la urea y creatinina séricas. En este periodo pueden producirse trastornos electrolíticos. Incluso una vez normalizadas las cifras de urea y creatinina, la función renal no se normaliza completamente y el FG continua disminuido, elevándose lentamente a lo largo de las semanas. También son frecuentes otras alteraciones de la función renal como es la pérdida de la capacidad de concentración de la orina o defectos de la acidificación urinaria(27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En los últimos treinta años el uso de quimioterapia combinada en el tratamiento de tumores sólidos en niños ha reducido de forma significativa la mortalidad de acuerdo a algunos reportes de la literatura. Sin embargo, se ha enfrentado a otra problemática en relación a la presencia de efectos adversos con el uso de fármacos antineoplásicos que dan lugar a complicaciones agudas o secuelas a largo plazo posterior a su utilización e incluso los llevan a la muerte.

En el caso del cisplatino, se ha estimado su eficiencia en el tratamiento de múltiples tumores sólidos frecuentes en niños y ha sido una agente antitumoral ampliamente utilizado en las últimas dos décadas en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México. Su efecto adverso más importante está relacionado con la nefrotoxicidad, por lo que es necesario identificar su frecuencia, así como establecer estrategias para realizar una cuidadosa evaluación de la nefrotoxicidad causada por cisplatino, y proponer un manejo adecuado para prevenirla y diagnosticarla tempranamente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de la insuficiencia renal aguda e hipomagnesemia en pacientes con tumores sólidos tratados con cisplatino.

OBJETIVOS PARTICULARES

Establecer una clasificación para estadificar los diferentes grados de nefrotoxicidad por cisplatino en pacientes con tumores sólidos.

Reconocer la frecuencia de hipomagnesemia como efecto adverso en relación a la utilización de cisplatino

Proponer nuevas estrategias y recursos de gabinete para la evaluación de la función renal en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia con cisplatino para prevenir y diagnosticar en forma temprana la insuficiencia renal.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron 130 expedientes pertenecientes al archivo clínico de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México correspondientes a los meses de abril de 1988 hasta mayo 2001 de pacientes con tumores sólidos que recibieron tratamiento con cisplatino, 130, de los cuales únicamente se incluyeron 83 debido a que 47 de los pacientes abandonaron tratamiento y solicitaron egreso voluntario. La edad media de estudio fue de 6.7 años (rango 2 meses-17 años). Dentro de los tumores sólidos que se incluyeron fueron osteosarcoma, retinoblastoma, tumores germinales, sarcomas, rabdomiosarcoma, neuroblastoma, meduloblastoma, astrocitoma, entre otros. Se analizaron en todos ellos el índice de filtración glomerular (IFG) por medio de la aclaramiento o depuración de creatinina ($\text{ml}/\text{m}^2\text{sc}/1,73\text{m}^2$) y se obtuvieron los niveles de magnesio y calcio séricos (mEq/dl) como representantes de la función tubular, se clasificaron de acuerdo a la escala propuesta por Skinner en 4 grados de acuerdo al índice de filtración glomerular (tabla 1). La dosis de cisplatino aplicada a cada paciente fue de $100\text{mg}/\text{m}^2\text{sc}$. No se reportaron fallecimientos por insuficiencia renal. No se observó en ningún paciente patrones obstructivos. Dentro de la terapia adyuvante que se utilizó fue metotrexate, adriamicina y ciclofosfamida.

RESULTADOS

De los 130 expedientes estudiados de pacientes con tumores sólidos que recibieron quimioterapia a base de cisplatino, únicamente se incluyeron 87, ya que los 47 pacientes restantes abandonaron el tratamiento y se dieron de alta voluntaria. Dentro los tumores sólidos a los que se maneja con cisplatino y a los que se determinaron la función renal se incluyeron en orden de frecuencia 27 pacientes con osteosarcoma correspondiente al 31%, 21 retinoblastomas (24.1%), 11 con tumores testiculares de senos endodérmicas (12.6%), 11 tumores germinales de ovario (12.6%), 8 sarcomas (9.1%), los cuales correspondían a rhabdomyosarcoma, sarcoma sinovial, fasciocelular y fibrohistiocitoma. Así mismo se presentaron neoplasias de sistema nervioso central correspondientes al 3.4%. El único caso reportado fue de neuroblastoma, el cual correspondió al 1.5% (Tabla 2).

De acuerdo a género la frecuencia de presentación de los tumores sólidos pertenecían al sexo femenino 47 casos (54%) en relación con el sexo masculino 40 (46%) (Tabla 3).

En relación a la clasificación del grado de nefrotoxicidad por cisplatino de acuerdo a la clasificación de Skinner tomando en cuenta el IFG, 54 de los pacientes se encontraron libres de toxicidad renal (62%), correspondiente a nefrotoxicidad leve 15 pacientes (7.2%), moderada 15 pacientes (17.2%) y severa a 3 pacientes (3.4%). (Tabla 4). De los 18, once pertenecían al sexo femenino (61.1%) y 7 al sexo masculinos (38.8%) con nefrotoxicidad moderada a severa (grafico 4), y 16 (88.7%) presentaron hipomagnesemia agregada (Tabla 5). El tratamiento de cisplatino se suspendió en los tres pacientes con insuficiencia renal severa. A pesar de la hipomagnesemia ninguno de los pacientes presentó datos clínicos de tetania o crisis convulsivas en relación a las alteraciones electrolíticas. En cuanto al grupo de edad más afectado correspondió al de 0 a

5 años con el 61.1%, seguido del de 11 a 15 años correspondiendo al 27.7% y finalmente el de 6 a 10 años con el 11.1% (gráfica 2).

TABLA 1.

ESCALA DE NEFROTOXICIDAD POR CISPLATINO EN NIÑOS

Grado de nefrotoxicidad	Índice de filtración glomerular
0	>90
1	60-89
2	40-59
3	20-39
4	<20

Escala de valoración.

- 0 Sin nefrotoxicidad
- 1 Nefrotoxicidad leve
- 2-3 Nefrotoxicidad moderada
- > 4 Nefrotoxicidad severa

British Journal of Cancer (1998) 77(10).

TABLA 2.
 PRINCIPALES TIPOS DE TUMORES SÓLIDOS QUE RECIBIERON MANEJO CON
 CISPLATINO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL H.G.M.

TIPO DE TUMOR	CANTIDAD	PORCENTAJE(%)
OSTEOSARCOMA	27	31.0
RETINOBLASTOMA	21	24.1
CA.SENOS ENDO. TESTIC.	11	12.6
CA DE OVARIO	11	12.6
SARCOMAS	8	9.1
TUMOR GERMINAL DE TORAX	3	3.4
TUMORES DE SNC	3	3.4
RABDOMIOSARCOMA	2	2.2
NEUROBLASTOMA	1	1.5
TOTAL	87	100

Fuente : Archivo de la Unidad del Pediatría del HGM.

TABLA 3.

RELACION DE GENERO EN EL USO DE CISPLATINO EN TUMORES SÓLIDOS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS H.G.M.

GENERO	CANTIDAD	PORCENTAJE
MASCULINO	40	45.9%
FEMENINO	47	54 %

Fuente: archivo de la Unidad de Pediatría del HGM

TABLA 4

GRADO DE NEFROTOXICIDAD POR CISPLATINO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

GRADO	IFG	CANTIDAD	PORCENTAJE(%)
0	>90	44	50.5
1	60-89	25	28.7
2	40-59	6	6.8
3	20-39	9	10.3
4	<20	3	3.7
TOTAL		87	100

Fuente: archivo de la Unidad de Pediatría del H.G.M.

TABLA 5.

FRECUENCIA DE HIPOMAGNESEMIA EN EL TRATAMIENTO DE CISPLATINO EN TUMORES SÓLIDOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL H.G.M.

VARIABLE	RANGO MEDIO	DISMINUCIÓN	PORCENTAJE(%)
MAGNESIO SERICO	1.38-1.74	16	88.8

Fuente: archivo de la Unidad de Pediatría del H.G.M

DISCUSIÓN.

La evaluación de la toxicidad causada por los agentes quimioterápicos en niños ha cobrado gran trascendencia en los últimos años debido al aumento en la sobrevivencia de los pacientes oncológicos, siendo necesario establecer un balance entre la eficacia y toxicidad del agente antineoplásico, especialmente en aquellos niños con mayores posibilidades de sobrevivir, con el objeto de disminuir secuelas a corto y largo plazo. El deterioro de la función renal ha sido la alteración más frecuentemente descrita como complicación del uso de cisplatino tanto en niños como en adultos. Los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia son el uso de radioterapia y fármacos potencialmente nefrotóxicos, tales como los aminoglucósidos (4). En las series de Skinner y Person 58% de sus pacientes presentaron insuficiencia renal en relación a la aplicación de cisplatino y el 29% presentó hipomagnesemia a diferencia de nuestro estudio con 48.8% y 88.8%, respectivamente.

En el contexto de la investigación el uso de protocolos de estudios y ensayos clínicos son de suma importancia para reducir el riesgo de la falla renal así como en la detección de efectos adversos potenciales. En algunos estudios multicéntricos orientados a la identificación de ciertos factores de riesgo de daño tubular renal ha sido posible identificar que en niños menos de 5 años es más frecuente la insuficiencia renal secundaria a cisplatino(12), lo cual es equiparable con nuestros resultados en donde observamos que el grupo de edades más afectados correspondía al de 0-5 años. En la literatura no se ha descrito la frecuencia en cuanto género, en nuestro estudio se observó la presencia de tumores sólidos y la relación con insuficiencia renal en el sexo femenino (54% y 61.1% respectivamente).

La descripción de alteraciones renales crónicas ha cobrado gran importancia en años recientes debido a que muchos pacientes se han curado o se encuentran en remisión por varios años. Estas

alteraciones consisten principalmente en la disminución del IFG , este decremento puede ser persistente y solo parcialmente irreversible dentro de las siguientes 8 horas posteriores al tratamiento. Estas anomalías no necesariamente se caracterizan por el incremento de la creatinina sérica o la disminución de la depuración de creatinina. La medición de creatinina plasmática no es un indicador predictivo seguro de la función glomerular ya que sus niveles dependen de factores extrarenales especialmente el que corresponde a la tasa de producción de creatinina que depende de la masa muscular. Esta es inapropiada particularmente en niños oncológicos ya que muchos de ellos se encuentran en estado caquéctico y por lo tanto el nivel plasmático de creatinina resulta ser menor a esperado en una disfunción renal. Por otro lado la depuración de creatinina ha sido usado como un indicador del IFG por muchos años en varias series de pacientes tratados con cisplatino, a pesar de las dificultades inherentes de la medición de la creatinina por la secreción tubular de la misma, así como los errores potenciales en cuanto la recolección urinaria, especialmente en los niños pequeños. Particularmente el aclaramiento de creatinina puede subestimar el índice genuinamente bajo del IFG por las dificultades poco prácticas en su realización. Actualmente en algunos estudios (6) han demostrado que otra alternativa con mayor eficacia resulta el que corresponde a la depuración con isótopos particularmente [$^{51}\text{Cr-EDTA}$], la cual es considerada como una determinación precisa(28,29). Entre las ventajas que representa es que no es necesaria la recolección urinaria y su sensibilidad y especificidad para la determinación de IFG es alta, correspondiendo actualmente a un gran avance en la práctica clínica pediátrica (4).

En cuanto a lo que corresponde la función tubular ésta se considera que puede ser simplificada por el cálculo de la fracción de excreción de algunos electrolitos tales como el calcio, magnesio y fósforo, los cuales resultan ser libremente filtrados por el glomérulo y ampliamente reabsorbidos en el túbulo proximal, por lo que se recomienda dentro de la valoración de la nefrotoxicidad

realizar la depuración de magnesio ya que resulta ser el electrolito más afectado en la nefrotoxicidad por cisplatino, lo cual se demostró en nuestro estudio, que coincide con los reportes de la literatura. Se menciona con respecto a la hipomagnasema que es la alteración electrolítica más frecuente en relación con el uso de cisplatino la cual es sintomática en el 1-10% de los pacientes. Los síntomas incluyen tetania, parestesias, espasmos musculares y crisis convulsivas(1), en nuestra serie de casos únicamente se reportó un paciente con parestesias (5.5%). El déficit de magnesio requiere reemplazo por vía oral o parenteral, reportándose en algunos pacientes niveles bajos a pesar del tratamiento sustitutivo. La hipomagnasemia resulta de un defecto tubular proximal que interfiere con la reabsorción e incrementa la fracción de excreción del catión(6,30).

El manejo de la nefrotoxicidad por cisplatino requiere de las siguientes acciones: suspender la aplicación del cisplatino, disminuir su dosis o bien sustituirse por otro agente antitumoral aunque esto ultimo no es compatible con el tratamiento exitoso del tumor primario. La hiperhidratación debe instaurarse de forma temprana aunque en algunos estudios no se ha demostrado ésta como un factor protector renal contra el cisplatino. La diálisis no es considerado como un tratamiento efectivo en la nefropatía por cisplatino. Un estudio prospectivo demostró que el proporcionar suplementos de magnesio oral resulta ser un factor protector de la nefrotoxicidad por cisplatino.

En cuanto a la nefrotoxicidad por cisplatino es necesario considerar las variaciones individuales para que esto ocurra, por las diversas variaciones individuales con respecto a la farmacocinética del cisplatino en los diferentes pacientes (4, 16). Como medidas preventivas, se continua en estudio la aplicación de algunos agentes incluyendo la nifedipina, mesna (sodio-2-mercaptoetano), fosfomicina, cimetidina y verapamil así como recientemente el ethiol(12).



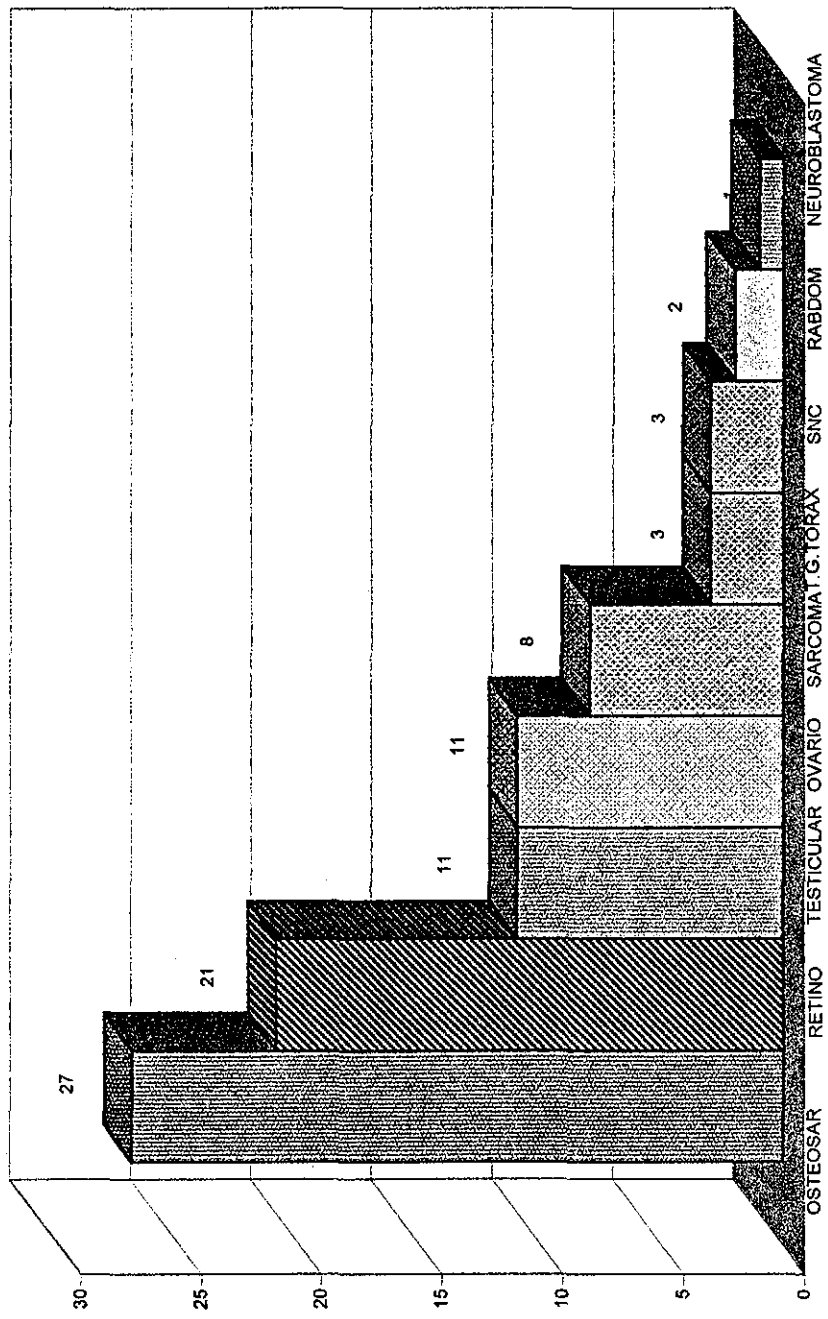
CONCLUSIONES

La nefrotoxicidad representa un problema real en el tratamiento con cisplatino en tumores sólidos en niños cuya frecuencia en nuestra Institución corresponde al 20.6% lo cual se reporta con menor frecuencia en relación a la literatura, sin embargo la relación en los grupos de edad y género es similar a lo estimado en otros estudios. Estas diferencias pueden corresponder a las variaciones individuales, probablemente étnicas y raciales.

La medición de la creatinina plasmática no es un indicador fidedigno seguro para la estimación de la falla renal y la depuración de creatinina resulta ser un procedimiento con complicaciones técnicas que en ocasiones puede proporcionar errores en cuanto a su estimación por los problemas inherentes a la colección urinaria, por lo que se propone actualmente la realización de depuración con isótopos, lo cual resulta ser un procedimiento específico y seguro para la estimación de la función renal, por lo que es propuesta de este estudio su realización en pacientes al inicio y durante el tratamiento con cisplatino, con el objetivo de reducir la nefrotoxicidad por este agente y disminuir las secuelas de los pacientes pediátricos con tumores sólidos.

Así mismo, es necesario considerar en los pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con cisplatino las alternativas terapéuticas propuestas en la literatura tales como el manejo con suplementos orales de magnesio, y la utilización de otros agentes como la nifedipina, mesna, cimetidina, verapamil, fosfomicina y ethiol para la reducción del grado de nefrotoxicidad, es por ello que se sugiere continuar con la realización de estudios para comprobar su efectividad.

GRAFICA 1. PRINCIPALES TIPOS DE TUMORES SOLIDOS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO CON CISPLATINO EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL HGM

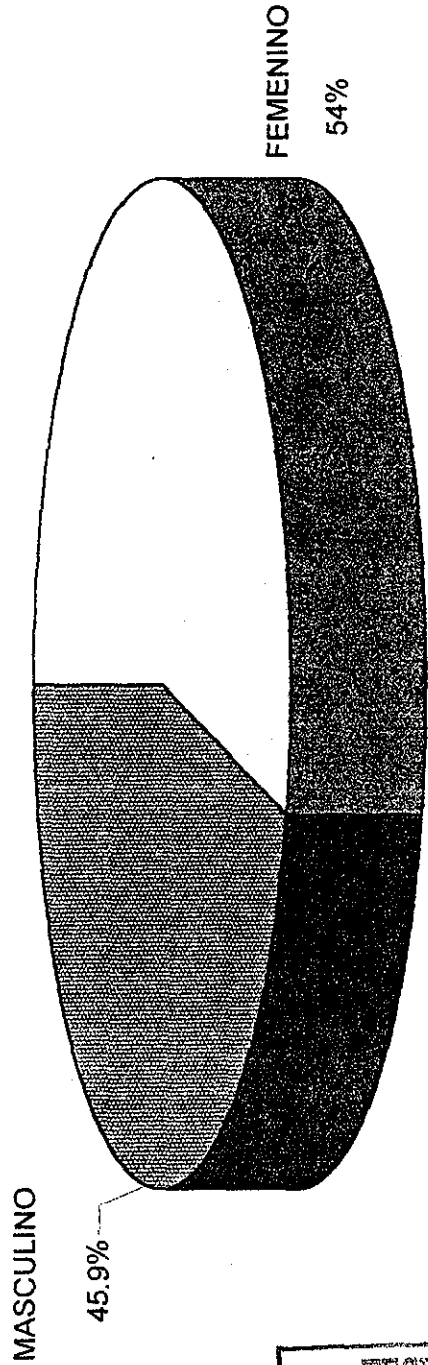


F R E C U E N C I A

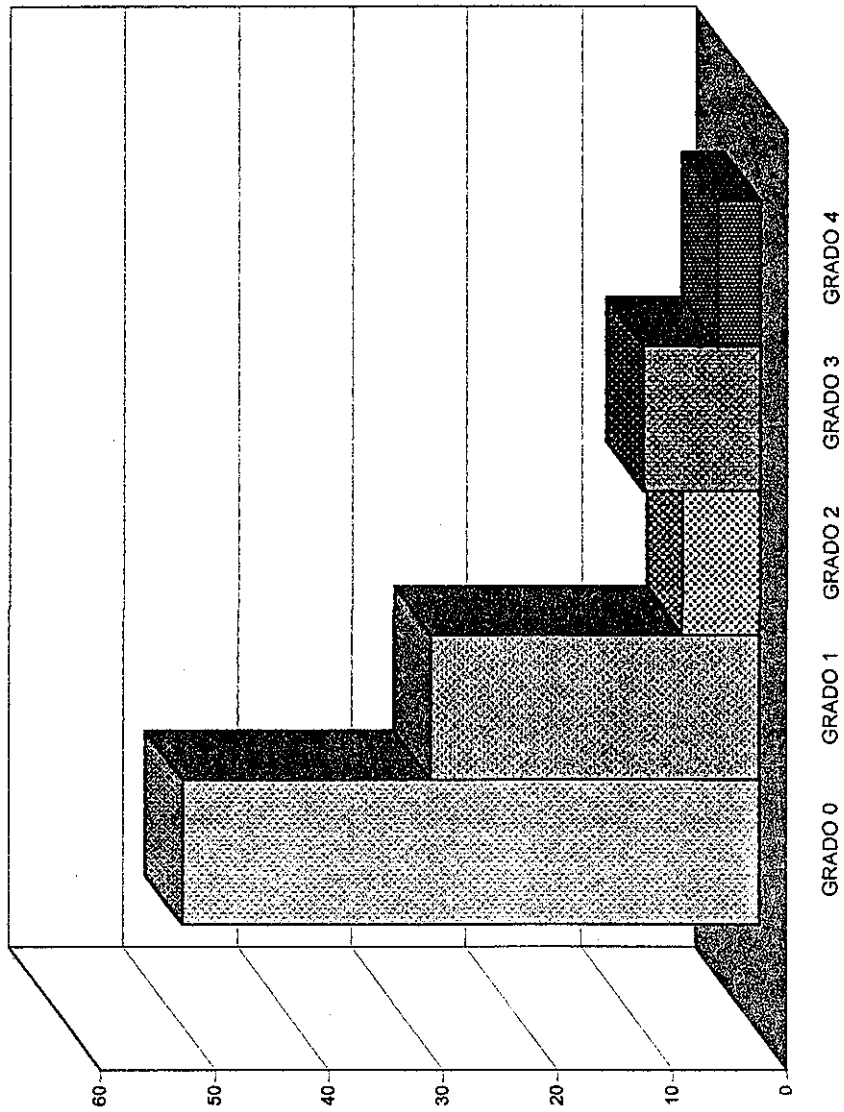
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TIPOS DE TUMORES

GRAFICO 2. RELACION DE GENERO EN EMPLEO DE CISPLATINO EN NIÑOS CON TUMORES SOLIDOS DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL H.G.M.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

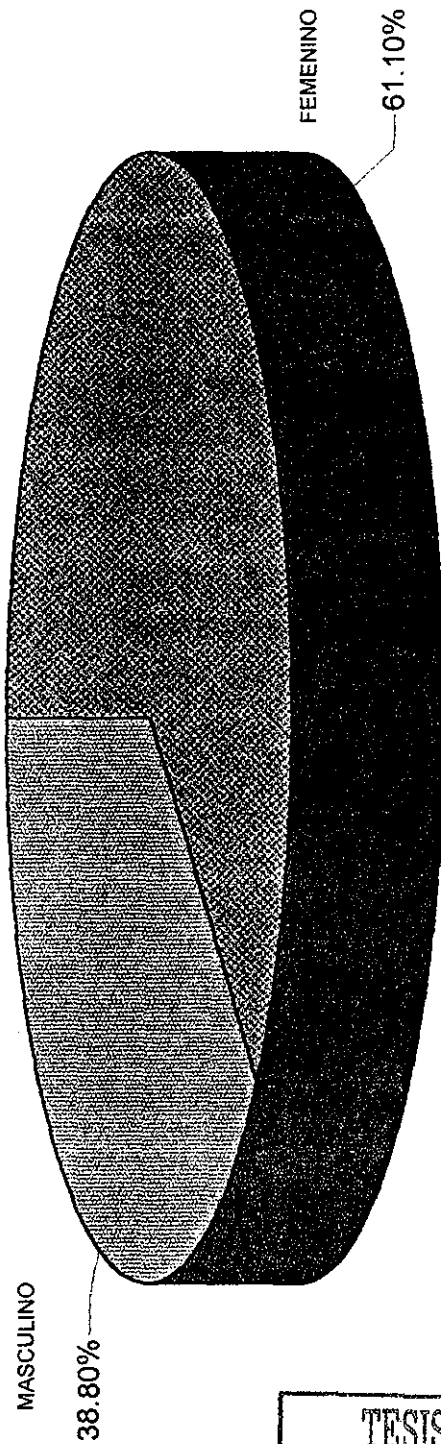


P O R C E N T A J E

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRADOS DE NEFROTOXICIDAD

GRAFICA 4. RELACION DE GENERO Y NEFROTOXICIDAD NE PACIENTE PEDIATRICOS CON TUMORES SOLIDOS DEL H.G.M.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Rosenberg B. Fundamental Studies with cisplatin. *Cancer* 1985;55: 2303-2314
- 2) Goodman. Bases farmacológicas de la terapéutica, Ed Panamericana, cap. 5.,21210-1211,1993.
- 3) Hayes D.M, Cvitkovic E., Golbey R.B. Scheres E., Helson L. High dose cis-platin diamine dichotide. *Cancer* 1977, 39:1372.
- 4) Skinner R, Pearson A.J. Coaulthard M.G, Skillen A.V. Hodson A.L. Assessment of chemotherapy associated nephrotoxicity in children with cancer. *Cancer Chemotherapy and pharmacology* 1991, 28:81-91.
- 5) Sidgestad C.P, Grdina D.J, Peters L.J,Stuterman J. Cell cycle phase preferential killing of fibrosarcoma tumor cell by cis-dichrodiaminneplatinum of adriamicin.Prom Am Assoc Cancer Res 1979,29:178.
- 6) Skinner R, Pearson A.D, English N.W. Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children.*British Journal Cancer* 1998,10:1677-1682.
- 7) Peng B. English W. Boddy V. Price L. Person A.D, Tilby M.J. Newell D.R. Cisplatin pharmacokinetics in children with cancer. *Eur J. Cancer* 1997,33:1823-1828.
- 8) Lippard S.J.. New chemistry of an old molecule: cis pt(NH3)2Cl2. *Science* 1982 218:1075-1081.
- 9) Flores J. *Farmacología Humana* . Ed EUNSA, cap 60, 1986
- 10) Loehrer P.J. Einhorn L.H.L Cisplatin. *Ann Int Med*, 100:704-713.
- 11) Sierrasesumaga L. *Oncología Pediátrica*. Ed Interamericana cap 7.1992.
- 12) Brenner. *The kidney* Ed Sauder. Cap34. 1996.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 13) Bajum D.F, Sarosdy M.F. Prister D.G, Mazumdar M. Motzer R.J. Scher H.I. Geller N.L. Fair W.R. Randomized trial of etoposid and cisplatin versus etoposid and carboplatin in patients with good risk germ cell tumor: a multiinstitutional study. *J. Clin Oncol* 1993,11:598-606.
- 14) Salem P, Khaligl M, Jabboury K. Cis-Diaminedichoroplatinum (II) by 5-day continuous infusion. *Cancer* 1984, 53:837-840.
- 15) Berg A.L, Spitzer J.B, Garvinn J.H. Ototoxic impact of cisplatin in Pediatric Oncology patients. *Laryngoscope*, 1999, 109:1806-1814.
- 16) Allen G.C, Tiv C, Koike K. Ritchey A.K, Lasky M.K. Wax M.K. Transient evoked otoacoustic emissions in children after cis-platinum chemotherapy. *Otolaryngol head neck surg* 1998, 188:584-8.
- 17) Doil D, Liist A.F, Greco A, Hainsworth J., Acute vascular ischemic events after cisplatin base combination chemotherapy for germ cell tumors of the testis. *Annals of Internal Medicine* 1986, 105:48-51
- 18) Offerman J.G, Meijer S, Sleijfer DT. Acute effect of cis-diaminedichoroplatinum (CDDP) on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol* 1984; 12:36-38
- 19) Groth S, Nielsen H, Sorensen J.B, Pedersen A.G. Acute and long term nephrotoxicity of cisplatin in man. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;17:191-196
- 20) Katsuyasi M.O, Masak K. Hashimoto Y. Inui K. Cisplatin induced toxicity in LLC-pK kidney epithelial cell role of basolateral membrane transport. *Toxicology letter* 1999;106:229-235
- 21) Gayton. *Tratado de Fisiología Médica*. Ed Interamericana capitulo 26-28. 1992
- 22) Hrushesky W.J. Schimpw K, Kennedy B. Lack of age depend cisplatin nephrotoxicity. *The American Journal of Medicine* 1984, 76:579-584
- 23) Reed W.E, Sabatini S. the use of drugs in renal failure. *Semin Nephrol* 1986;6:259-295



- 24) Reidenberg M.M. The biotransformation of drug in renal failure. Am J. Med 1977;62:482-485.
- 25)Gibson T.P. Renal disease and drug metabolism:an overview. Am J Kidney Dis 1986;8:7-17
- 26) Vander A.J. Renal physiology capitulo 3 1995
- 27) Berhman. Tratado de Pediatria. Ed Mc Graw-Hill Interamericana cap 489 1998
- 28)Deray G. Effects of nifedipine on cisplatin induced nephrotoxicity in rat. Clin Nephrol 1988, 20:207-210
- 29) Sleijer D.T, Sleifer D.T, Mulder NH. The influence of verapamil and cimetidine on cisplatin induced nephrotoxicity in man. Cancer 1987;60:2823-2828
- 30) Gonzalez J.C, Cvtkovia E., Sternberg A. Acute failure after cis-platin (II) and gentamycin and cephalothin therapy. Cancer treated rep 1978;62:693-698

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN