

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DETERIORO DE LA DEPURACION DE CREATININA INDUCIDO
POR CISPLATINO EN NIÑOS ONCOLOGICOS

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTAN:

DRA. GUADALUPE VARGAS TORRES

DR. PATRICIO NAHUM BATISTA GAXIOLA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTAS EN PEDIATRIA



MEXICO D. F.

1998

2004



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.

DETERIORO DE LA DEPURACION DE CREATININA INDUCIDO POR
CISPLATINO EN NIÑOS ONCOLOGICOS



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
SUBDIRECTOR GENERAL DE
ENSEÑANZA

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO

DR. SILVESTRE FRENK FREUND
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE PEDIATRIA

DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ONCOLOGIA

DR. PEDRO GUTIERREZ CASTREJON
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

DETERIORO DE LA DEPURACION DE CREATININA INDUCIDO POR CISPLATINO EN NIÑOS ONCOLOGICOS.

Dr Alberto Olaya Vargas *, Dra Rocío Cárdenas Cardós *, Dr Roberto Rivera Luna *, Dra Guadalupe Vargas **, Dr Patricio Batista **, Dr. Pedro Gutiérrez Castellón ***

* Departamento de Oncología INP S.S.

** Pediatría Medica. INP. S.S.

*** Departamento de Metodología de la Investigación. INP. S.S.

RESUMEN

Diseño: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo.

Ubicación: Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos: 1) Conocer la frecuencia de deterioro de la depuración de creatinina inducida por cisplatino en pacientes pediátricos oncológicos, 2) Conocer si la dosis acumulada de cisplatino se asocia directamente a mayores alteraciones en la depuración de creatinina, 3) Determinar si la edad es un factor que influye en el deterioro de la depuración de creatinina secundaria a cisplatino y 4) Determinar si la exposición sinérgica a otros agentes nefrotóxicos aumentan la frecuencia de deterioro de la depuración de creatinina en pacientes pediátricos expuestos a cisplatino.

Resultados: Inclusión de 73 pacientes con edad de 91.6 ± 70 meses con edad mínima de 13 días y máxima de 16 años 8 meses, 50 niños (68.5%) y 23 niñas (31.5%). La mediana de peso para el total de la muestra fue de 22 Kg. con mínimo de 3.55 y máximo de 63 Kg. La mediana de talla fue de 126 metros (Min. 53 - Max 185 cm). La neoplasia mas frecuentemente involucrada fue el osteosarcoma (32.9%). El número de dosis de CDDP mas frecuentemente utilizadas varió de 4 a 7 ciclos. Para el grupo en que se efectuaron dos determinaciones la mediana para la CCr basal fue de 67.7 (Min. 24.8 – max 142.4), mientras que la mediana para la CCr final fue de 69.0 (Min. 20.8 – Max 95.9), Z (Wilcoxon)= -.66, p dos colas .50 Los grupos en los que se efectuaron de 3 a 7 determinaciones se describen en la tabla 4. Se efectuó posteriormente un análisis del efecto sinérgico de otros medicamentos nefrotóxicos así como de la influencia de la edad menor de un año como generadora de mayor lesión nefrotóxica sin encontrarse datos concluyentes relacionado quizás con el tamaño reducido de la muestra en algunos de los estratos.

Palabras clave: Cisplatino, Depuración de creatinina, Niños.

ANTECEDENTES

Los complejos de coordinación de platino son una nueva clase de agentes citotóxicos identificados por primera vez por Rosenberg y col.(1) en 1965. Se observó inhibición del crecimiento de E. coli al hacer pasar una corriente eléctrica entre electrodos de platino. Los efectos observados sobre la replicación bacteriana se debían como se demostró mas tarde, a la formación de compuestos inorgánicos conteniendo platino en presencia de iones amonio y cloruro (2). El cis aminodiclouro platino resulto la más activa de estas sustancias en tumores experimentales y actualmente se utiliza clínicamente.

Su fórmula estructural es relativamente simple, es un complejo inorgánico hidrosoluble, el correspondiente complejo con los residuos de amoníaco en la configuración trans no tienen actividad antitumoral.

El cisplatino parece ingresar a las células por difusión. Los átomos de cloro pueden ser desplazados directamente por reacción con nucleófilos como los tioles, la hidrólisis del cloruro probablemente sea la responsable de la formación de especies activadas de la droga. Los complejos de platino pueden reaccionar con el DNA, formando reacciones cruzadas intercordonaes o intracordonaes. El N(7) de la guanina es sumamente reactivo y las reacciones cruzadas entre las guaninas adyacentes sobre la misma cadena del DNA son fácilmente demostrables. Es probable que la geometría de la forma cis, mas que la de la forma trans, sea mas favorable para la unión de uniones cruzadas intercordonaes.(3)

La especificidad del cisplatino con respecto a la fase del ciclo celular parece diferir entre los distintos tipos celulares, aunque los efectos sobre las uniones cruzadas son mas pronunciadas en la fase S. Además de su reactividad con el DNA, el cisplatino puede reaccionar con otros nucleófilos tales como los grupos tioles de las proteínas. Se ha especulado que ciertos efectos tóxicos de la droga, tales como la nefrotoxicidad y la ototoxicidad y la intensa emesis, pueden

ser la consecuencia de dichas reacciones. Esto ha llevado a la evaluación experimental de técnicas de rescate que emplean moléculas con una gran afinidad por los metales pesados como el tiosulfato de sodio y la penicilamina. (4).

El cisplatino no es efectivo cuando se administra por vía oral. Después de la administración intravenosa rápida, la droga tiene una vida media plasmática inicial de 25 a 50 minutos; luego las concentraciones declinan con una vida media de 58 a 73 horas. Mas del 90% del platino sanguíneo esta ligado a proteínas plasmáticas(5), altas concentraciones de cisplatino se encuentran en el riñón, el hígado, intestino y los testículos, pero hay poca penetración al SNC. Solamente una porción pequeña de la droga se excreta por el riñón durante las primeras 6 horas, después de 5 días es posible recuperar por la orina hasta el 43% de la dosis administrada. Cuando la administración es por infusión en lugar de por inyección rápida, la vida media en plasma es mas corta y la cantidad de la droga es mayor a nivel renal, el grado de excreción biliar o intestinal del cisplatino actualmente se desconoce (6).

EL cisplatino pertenece al grupo de metales pesados, que es un grupo de elementos conocido por su nefrotoxicidad (7), en el caso del cisplatino es precisamente su nefrotoxicidad lo que limita su utilización (8,11,15), entre los efectos nefrotóxicos encontrados, esta la poliuria, pérdida urinaria de magnesio, datos de insuficiencia renal aguda y crónica, disfunción tubular y nefritis intersticial(7,9,10,18), la aparición de datos de afección renal secundaria a la administración de cisplatino puede ser tempranamente (inclusive minutos después de la aplicación,) pudiendo persistir por años (7,18), hay estudios en los que se muestra la reversibilidad de la nefrotoxicidad por cisplatino, y al suspender la terapia con el mismo no continua el deterioro de la función renal(3,8).

El mecanismo por el cual se produce la nefrotoxicidad no es claro, a nivel tubular se sugiere la intervención de una alteración enzimática dependiente de la

producción de AMP cíclico la cual es alterada por la administración del cisplatino(9), parece encontrarse mayor afección a nivel del manejo del Na y agua de manera reversible a nivel de los tubulos distal y proximal.(3,7). La mayor toxicidad causada por el cisplatino es el deterioro acumulativo, relacionado con las dosis(3,11,12), de la función tubular renal que se produce generalmente después del segundo curso de cisplatino administrado a dosis habituales de 100mgsm², cuando se administran dosis mayores o tratamientos repetidos de la droga puede haber daño renal irreversible (13).

Para prevenir la nefrotoxicidad renal se recomienda la hidratación del paciente con 1000 a 3000ml m² día de líquidos por lo menos de 8 a 12 hrs antes de la administración. La cantidad apropiada de cisplatino calculada de acuerdo a la superficie corporal se diluye en una solución de dextrosa, sol fisiológica y manitol intravenosa y se administra durante un periodo de 6 a 8 horas(14), la hidratación continua para asegurar una adecuada producción de orina por lo menos las 24 horas subsecuentes a su aplicación. Algunos investigadores han aconsejado la administración simultánea de furosemida(4).

Existen múltiples estudios que reportan desde un 6 a un 14% de daño tubular cuando la aplicación del cisplatino no se realiza de manera adecuada(3), a pesar de estas mediadas el cisplatino puede causar daño renal lo cual esta en relación al tiempo de exposición a la droga, los estudios realizados por Guarino y cols demostraron que la nefrotoxicidad aumentaba en los pacientes que se exponían a la droga por días consecutivos y que la ototoxicidad disminuía en estos casos, gracias a estos hallazgos sabemos que el tiempo de exposición de 6 a 8 hrs en infusión en una sola dosis es la manera que reporta menor nefrotoxicidad en un 7%. En nuestro hospital el CDDP se administra previa hidratación con soluciones a 3000ml por m² 12 hrs previas a su administración, además se administra una dosis de manitol a 30 mgsm² previa y posterior a su

administración, esto se realiza de manera estandarizada en todos los pacientes que reciben esta droga.

Los dos riñones juntos contienen alrededor de 2 400 000 nefronas; sin embargo, estudios fisiológicos han demostrado que la madurez fisiológica del riñón se alcanza hasta después de los 18 meses de edad en el hombre, este hecho adquiere gran importancia en los pacientes dentro de este rango de edad que son expuestos a cisplatino. Estudios realizados en modelos animales han demostrado mayor susceptibilidad a la toxicidad renal cuando el riñón aun no a alcanzado su madurez funcional; sin embargo, existen muy pocos estudios realizados en pacientes en este rango de edad, uno de ellos demostró que los pacientes menores de 1 año tenían mayor toxicidad renal hasta en un 30% en comparación con los otros grupos etarios(18).

En pacientes pediátricos la depuración de creatinina y la concentración de creatinina sérica se consideran métodos poco adecuados para la valoración de la función renal, recientemente se ha utilizado un método basado en la depuración de litio tomando en cuenta que el litio se reabsorbe exclusivamente a nivel del túbulo proximal junto con el Na y el agua, lo que permite valorar la función proximal y distal (8,19). Otro método para la valoración de la función renal es la gammagrafía que permite valorar la función renal global y la de cada riñón por separado con invasión mínima del paciente(16), sin embargo Gedské y cols, demostraron que el daño del cisplatino no solo ocurría a nivel tubular, demostraron que a dosis mayores de 40mgsm² día por 5 días la depuración de creatinina disminuía hasta en el 22% después del tercer curso de administración de cisplatino(4). Otros estudios demostraron que la filtración glomerular disminuyó hasta en un 8% posterior a cada curso de cisplatino en 18 de 22 pacientes que recibieron esta droga. Se considera que el 44.4 del total de los pacientes que reciben cisplatino desarrollan nefrotoxicidad de algún tipo después del tercer curso.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro Instituto el cisplatino es una droga básica en los esquemas de quimioterapia utilizados en el manejo de tumores sólidos como osteosarcoma, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma y tumores germinales

Dada la comprobada nefrotoxicidad de este agente es importante conocer la frecuencia de daño glomerular detectada a través de la determinación de la depuración de creatinina en pacientes oncológicos atendidos en nuestra Institución, lo que permitirá establecer medidas tendientes a tratar de prevenir este tipo de daño.

OBJETIVOS

- a) Conocer la frecuencia de deterioro de la depuración de creatinina inducida por cisplatino en pacientes pediátricos oncológicos.

- b) Conocer si la dosis acumulada de cisplatino se asocia directamente a mayores alteraciones en la depuración de creatinina.

- c) Determinar si la edad es un factor que influye en el deterioro de la depuración de creatinina secundaria a cisplatino.

- d) Determinar si la exposición sinérgica a otros agentes nefrotóxicos aumentan la frecuencia de deterioro de la depuración de creatinina en pacientes pediátricos expuestos a cisplatino.

HIPÓTESIS.

H1A La frecuencia de daño glomerular en pacientes pediátricos del INP expuestos a cisplatino es mayor al 30%.

H2A La dosis acumulada de cisplatino esta directamente relacionada con el desarrollo de daño glomerular en pacientes pediátricos

H3A La edad del paciente es un factor que influye significativamente en el desarrollo de daño glomerular inducido por cisplatino en pacientes pediátricos.

H4A La asociación de otros agentes nefrotóxicos junto con el cisplatino aumenta significativamente la frecuencia de daño glomerular en los pacientes pediátricos.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, longitudinal con búsqueda retrospectiva de la información..

MATERIAL Y MÉTODOS.

a) Criterios de Inclusión: Se incluyeron los expedientes de los pacientes del servicio de oncología del INP con tumores sólidos en edad pediátrica que requirieron el uso de cisplatino en el tratamiento inicial de 1992 a 1997, con función renal normal para su edad al inicio de la terapéutica y determinada por depuración de creatinina sérica.

b) Criterios de exclusión: Se excluyeron todos los expedientes de los pacientes que desarrollaron afección de la función renal tanto glomerular como tubular por causas diferentes a los objetivos del presente estudio como lo son hipoxia, choque en cualquiera de sus modalidades o accidentes quirúrgicos.

c) Metodología: Se revisaron los expedientes de los pacientes del servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría del periodo de 1992 a 1997 que recibieron cisplatino como parte de su tratamiento inicial, en los cuales se evaluó la función renal por medio de la determinación de depuración de creatinina urinaria, los niveles séricos de creatinina previo al inicio del primer curso de cisplatino y posterior a cada curso subsecuente, por medio de una hoja de recolección de datos (ver apéndice I) se determinó la edad, el género, el tumor

primario, el peso y la talla iniciales así como los valores de la depuración de creatinina, creatinina sérica, tanto basales como de seguimiento, se recolectaron los datos referentes al uso de drogas nefrotóxicas en conjunto con el cisplatino como lo son los aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B. Ciclofosfamida, Ifosfamida, Metotrexate o radioterapia en el lecho renal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuó análisis estadístico a través del programa SPSS ver 6.03 para Windows. Las variables en estudio se sometieron a cálculo de media y desviaciones estándar, se realizó un análisis de multivariación entre la edad, el uso de otros agentes nefrotóxicos, la dosis acumulada de cisplatino (variables independientes) con la depuración de creatinina (variable dependiente).

DEFINICIONES OPERACIONALES.

CICLO DE QUIMIOTERAPIA: Se considera a un ciclo de quimioterapia la aplicación de una dosis de cisplatino por vía intravenosa en un lapso de 6 a 8 hrs de infusión en un solo día o hasta en 5 días consecutivos.

DOSIS PONDERAL: Es la dosis calculada en mg por m^2 que corresponden a cada uno de los ciclos de quimioterapia.

DOSIS ACUMULADA: Es la dosis ponderal calculada en mg por m^2 que corresponden a la suma de los ciclos de quimioterapia que a recibido el paciente incluyendo el último ciclo.

FILTRACIÓN GLOMERULAR: El líquido que filtra a través del glomérulo hacia la cápsula de Bowman se denomina filtrado glomerular, el líquido filtrado tiene exactamente las mismas características del líquido que escapa de los extremos capilares arteriales hacia los líquidos intersticiales, o sea similar a la del plasma sin el contenido manifiesto de proteínas, la intensidad de filtración glomerular en

una persona normal el valor medio es de 125 ml por min, la fracción de filtración plasmática es del 19%.

DEPURACIÓN DE CREATININA: Se utiliza para valorar el índice de filtración glomerular. La creatinina es un producto del metabolismo muscular que es eliminado por vía renal, la mayor parte se hace por filtración glomerular y una pequeña porción por secreción tubular, debido a que la producción de creatinina tiene una tasa de producción relativamente constante y no se reabsorbe a nivel tubular al determinar la tasa de depuración de creatinina se obtiene una adecuada estimación de la filtración glomerular. La determinación de la depuración de creatinina se calculó para fines de este estudio con la siguiente formula:

$$\text{CrU/CrS} \times \text{Vu/T} \times (1.73/\text{SC}).$$

En donde:

CrU es la creatinina urinaria.

CrS es la creatinina sérica

Vu es el volumen urinario

T es el tiempo en minutos durante el cual se realiza la recolección de orina.

1.73 es una constante que representa la superficie corporal calculada para 70 Kg de peso.

SC es la superficie corporal en m² del paciente.

Se considera deterioro de la función glomerular una caída de la misma por debajo de los valores esperados para cada grupo de edad:

Valores normales de depuración de creatinina para los diferentes grupos de edad.

(ml/min/1.73).

0-2 meses		64.6 ± 5.8
3-4 meses		85.8 ± 4.8
9-12 meses		87.7 ± 11.9
1.5 años en adelante	hombres	124 ± 25.8
	mujeres	108.8 ± 13.5.

CREATININA SERICA: Se denomina a la determinación de la concentración en sangre del producto de degradación de la proteínas musculares, sus valores normales son para el recién nacido de 0.3 a 1 mg/dl, lactante 0.2 a 0.4 mgs/ dl, niño 0.3 a 0.7, adolescente de 0.5 a 1 mg/dl.

CRONOGRAMA.

1o sep al 30 del sep. Revisión Bibliográfica.
1o de octubre al 20 de octubre. Realización del protocolo.
1o de noviembre al 1o de enero. Recolección de los datos.
2 de enero al 15 de enero. Análisis de la información
16 de enero al 2 de febrero. Análisis estadístico.
1o de marzo. Presentación y publicación de los resultados.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que se trata de un estudio retrospectivo en el que se efectuó revisión de expedientes clínicos no se consideró necesario la elaboración de una carta de consentimiento informado.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

RESULTADOS

De 1992 a 1997 se detectaron un total de 73 pacientes. El promedio global de edad fue de 91.6 ± 70 meses con edad mínima de 13 días y máxima de 16 años 8 meses. Se incluyeron 50 niños (68.5%) y 23 niñas (31.5%). La mediana de peso para el total de la muestra fue de 22 Kg. con mínimo de 3.55 y máximo de 63 Kg. La mediana de talla fue de 126 metros (Min. 53 - Max 185 cm).

Los diferentes tipos de neoplasias que ameritaron administración de cisplatino se describen en la tabla 1.

La mayor parte de los pacientes recibieron entre 4 y 7 ciclos de quimioterapia en la cual estuvo incluido del cisplatino (Intervalo de 1 a 9 ciclos) (Tabla 2).

Relacionadas con el número de ciclos recibidos se efectuaron diversas determinaciones de depuración de creatinina (CCr) (Tabla 3).

Se dividió posteriormente el total de la muestra de acuerdo al número de determinaciones de Ccr.

Para el grupo en que se efectuaron dos determinaciones la mediana para la CCr basal fue de 67.7 (Min 24.8 – max 142.4), mientras que la mediana para la CCr final fue de 69.0 (Min 20.8 – Max 95.9), Z (Wilcoxon)= -.66, p dos colas .50

Los grupos en los que se efectuaron de 3 a 7 determinaciones se describen en la tabla 4.

El grupo de 8 determinaciones incluyó solo dos pacientes y el grupo de 9 determinaciones solo un paciente, por lo que no se buscaron diferencias estadísticas en estos grupos.

Para los grupos donde se demostraron diferencias estadísticamente significativas se efectuó posteriormente un análisis estratificado de acuerdo al uso concomitante de aminoglucósidos y ciclofosfamida para evaluar el posible efecto sinérgico (Tablas 5 a 7). El grupo en el que se efectuaron 5 determinaciones de CCr, incluyó solo a pacientes con uso de aminoglucósidos por lo que este grupo no se analizó estadísticamente.

Finalmente se efectuó análisis estratificado por grupos de edad, considerando un grupo de un año o menos y otro grupo mayor de 1 año (Tabla 8 y 9).

CONCLUSIONES

Se observó deterioro de la depuración de creatinina en los grupos de pacientes en quienes se realizaron 4 y 5 determinaciones de CCr ($p= 0.01$ en ambos grupos). En el grupo de pacientes con 4 determinaciones se efectuó análisis estratificado para el uso concomitante de aminoglucósidos y ciclofosfamida; encontrando que en los pacientes que recibieron aminoglucósidos el deterioro de la CCr fue significativo, por lo que el deterioro no se puede atribuir exclusivamente al uso del cisplatino; en cuanto a los pacientes que recibieron ciclofosfamida no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al deterioro de la CCr al compararse con pacientes que no recibieron ciclofosfamida, por lo que podría considerarse que este medicamento no parecería contribuir al deterioro de la CCr en estos pacientes; sin embargo, es de llamar la atención que se trata de muestras pequeñas por grupo ($n=2$ y $n=6$), por lo que hay que tomar con cautela esta aseveración y quizás plantear incluir mayor número de pacientes en estos grupos para poder estar seguros de no incurrir en errores de tipo 2 (Describir la existencia de no diferencias, cuando estas en realidad existen).

En cuanto a los pacientes con 5 determinaciones de CCr y quienes tuvieron deterioro estadísticamente significativo de la CCr, todos ellos recibieron aminoglucósidos, por lo que no se pudo realizar análisis comparativo entre el uso y no de otras drogas potencialmente nefrotóxicas y así concluir que el deterioro de la CCr fue influenciado por dichos medicamentos, o se debió únicamente a la utilización de cisplatino

No fue posible determinar si la edad del paciente es un factor determinante en el deterioro de la CCr en pacientes que recibieron cisplatino, ya que solamente hubo un paciente menor de 1 año en ambos grupos (4 y 5 determinaciones de CCr).

Dado lo reducido de la muestra en algunas de las estratificaciones pronósticas, resulta imperante realizar estudios prolectivos con una mayor cantidad de pacientes menores de un año de edad, para determinar si esta

variable constituye un confusor o un agente sinérgico de importancia a tener en cuenta al momento de evaluar la nefrotoxicidad del CDDP.

Tabla 1. Tipo de neoplasia en niños con cisplatino

Tipo de neoplasia	No.	(%)
Neuroblastoma	10	13.7
Hepatoblastoma	11	15.1
Sarcoma de Ewing	4	5.5
Osteosarcoma	24	32.9
Rabdomiosarcoma	16	21.9
Tumor neuroectodérmico primitivo	3	4.1
Sarcoma meníngeo	1	1.4
Tumor de senos endodérmicos	1	1.4
Pinealoblastoma	2	2.7
Adenocarcinoma suprarrenal	1	1.4

Tabla 2. No. de ciclos recibidos

No ciclos recibidos	No.	(%)
Uno	3	4.1
Dos	6	8.2
Tres	6	8.2
Cuatro	16	21.9
Cinco	10	13.7
Seis	6	8.2
Siete	23	31.5
Ocho	2	2.7
Nueve	1	1.4

Tabla 3. No de determinaciones de depuración de creatinina

No de determinaciones	No.	(%)
Una	3	4.1
Dos	13	17.8
Tres	14	19.2
Cuatro	14	19.2
Cinco	11	15.1
Seis	9	12.3
Siete	6	8.2
Ocho	2	2.7
Nueve	1	1.4

Tabla 4. Determinaciones seriadas de creatinina

No. Pruebas	CCr basal	CCr 1	CCr2	CCr3	CCr4	CCr5	CCr6	Valor P *
3	102±33	100±46	86±28					.60
4	94± 36	95± 40	105±34	70±36				.01
5	114± 78	73± 37	92±32	113± 74	59±24			.01
6	104±35	92±34	91±39	92±23	87± 43	59±36		.19
7	114±39	118±45	82±19	101±50	86±21	97±46	97±46	.90

* Análisis de Friedman para muestras repetitivas

Tabla 5. Comparación de CCr de acuerdo al uso concomitante de aminoglucósido

Determinación	Grupo sin aminoglucósido N=4	Grupo con aminoglucósido N=10
CCr basal	104±17	90 +41
CCr1	88±11	98±47
CCr2	115±34	101±34
CCr3	81±41	66±35
Valor p (Friedman)	.14	.02

Tabla 6. Comparación de CCr de acuerdo al uso concomitante de ciclofosfamida

Determinación	Grupo sin ciclofosfamida N=8	Grupo con ciclofosfamida N=6
CCr basal	104±33	81±38
CCr1	116±32	67±32
CCr2	116±25	90±39
CCr3	78±36	60±35
Valor p (Friedman)	.02	.17

Tabla 7. Comparación de CCr de acuerdo al uso concomitante de ciclofosfamida

Determinación	Grupo sin ciclofosfamida N=9	Grupo con ciclofosfamida N=2
CCr basal	105±84	155±15
CCr1	72±39	78±37
CCr2	91±35	97±3
CCr3	122±78	73±39
CCr4	56±21	70±46
Valor p (Friedman)	.01	.40

Tabla 8. Comparación de CCr de acuerdo a la edad del paciente

Determinación	Edad =< 1 año N=1	Edad > 1 año N=13
CCr basal	62±0	96±36
CCr1	27±0	100±36
CCr2	98±0	105±35
CCr3	10±0	75±32
Valor p (Friedman)		.03

Tabla 9. Comparación de CCr de acuerdo a la edad del paciente

Determinación	Edad =<1 año N=1	Edad > 1 año N = 10
CCr basal	9 ± 0	125 ± 74
CCr1	12± 0	79 ± 32
CCr2	29± 0	98 ± 25
CCr3	40 ± 0	120 ± 73
CCr4	24 ± 0	62 ± 22
Valor p (Friedman)		.01

APÉNDICE 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

NEFROTOXICIDAD POR CISPLATINO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EVALUADOS CON DEPURACIÓN DE CREATININA EN EL INP.

I Datos General

1. Folio.-

Nombre:

2 Registro:

3 Edad en meses.

4 sexo(m)(f):

5 Peso al Dx(gr):

6 Talla al Dx(Cm).

7 Diagnóstico :

II DATOS DE LABORATORIO.

	Cr Ser.	Dep Cr.
Basal	9.	18.
Primer ciclo	10.	19.
Segundo Ciclo	11.	20.
Tercer Ciclo	12.	21.
Cuarto ciclo	13.	22.
Quinto ciclo	14.	23.
Sexto ciclo	15.	
Séptimo ciclo	16.	
Control final	17.	

III Dosis de Cisplatino.

primera dosis

segunda dosis

tercera dosis

cuarta dosis

quinta dosis.

sexta dosis

séptima dosis.

IV causa de la suspensión del cisplatino.

51 Se suspendió (sí) (no).

52 causa por la que se suspendió. a) Nefrotoxicidad b) Ototoxicidad c) Otras causas

53 No del ciclo en el que se suspendió. 1) 2) 3) 4) 5) 6) 7).

VI Realización de gamagrafía renal.

54 Se realizó gamagrafía renal a) SÍ b) NO

55 Causa de la realización a) Sospecha de Nefrotoxicidad

b) Como estudio basal

c) Imposibilidad técnica para realizar CCr.

56. Resultados de la gamagrafía.

a) Normal. b) Alterada (%) de Alteración.

57. Uso de otros agentes quimioterapéuticos que producen nefrotoxicidad.

a) Ifosfamida b) Ciclofosfamida c) Metotrexate d) Aminoglucósido. e) Anf. B.

f) Vancomicina. f) Radioterapia que comprometan el lecho renal.

BIBLIOGRAFIA

1. Glen G.A., Linnsay J. B: Effect of cisplatin on the transepithelial potential difference of rat distal tubule. *Kidney International*, Vol 27, 842-847, 1985.
2. Von Hoff D.D, Schilsky R, et al: Toxic effects of cis-dichlorodiammine-platinum(II) in man. *Cancer Treat Rep* 63: 1527-1531, 1979
3. Jones D. Chesney R: Renal toxicity of cancer chemotherapeutic agents in children: ifosfamide and cisplatin. *Current Opinion in Pediatrics* 7: 208-213, 1995
4. Krakoff I.H, Nephrotoxicity of cis-Dichlorodiammineplatinum(II). *Cancer Treat Rep* 63: 1523-1525, 1979
5. Belt R.B., Himmelstein K.J, et al: Pharmacokinetics of non-protein-bound platinum species following administration of cis-Dichlorodiammine platinum(II). *Cancer Treat Rep* 63: 1515-1521, 1979
6. Guariano A.M. Miller D.S. et al: Platinate toxicity: Past, present, and prospects. *Cancer treat rep* 63: 1475-1483, 1979
7. Daugaard G. Abildgaard U. et al: Renal tubular function in patients treated with high-dose cisplatin. *Clin Pharmacol Ther* 44:164-172, 1988
8. Brock P.R. Kolioukas D.E. et al: Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children. *The Journal of pediatrics* 118: 531-534, 1991
9. Wong N.L. Walker V.R. et al: Mechanism of polyuria after cisplatin therapy. *Nephron* 65:623-627, 1993
10. Ariceta G. Rodriguez J. et al: Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. *Medical and Pediatric Oncology* 28: 35-40, 1997
11. Gonzalez J.C. Hayes D. M. et al: The renal pathology in clinical trials of cis-platinum(II) diamminedichloride. *Cancer* 39: 1362-1371, 1977.
12. Cvitkovic E. Spaulding J. et al: Improvement of cis-dichlorodiammineplatinum (NCS 119875): Therapeutic index in an animal model. *Cancer* 39: 1357-1361, 1977
13. Dentino M. Luft F.C. et al: Long Term effect of cis-diamminedichlorideplatinum (CDDP) on renal function and structure in man. *Cancer*:41 1274-1281, 1978
14. Hayes D. M. Cvitkovic E. et al: High dose cis-platinum diammine dichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 39:1372-1381, 1977
15. Freeman A.I. Ettinger L. J. et al: Cis-Dichlorodiammineplatinum(II) in childhood cancer. *Cancer trat rep* 63: 1616-1620, 1979
16. Fommei E. Volterrani D. Renal Nuclear Medicina. *Seminars in Nuclear Medicine* 25: 183-194, 1995
17. Gonzalez-Vitale J.C. Hayes D.M. et al: Acute renal failure after cis-Dichlorodiammineplatinum(II) and gentamicin-cephalothin therapies. *Cancer Traet Rep* 62: 693-698, 1978
18. Fjeldborg P. Sorensen J. et al: The Long-term effect of cisplatin on renal function. *Cancer* 56: 2214-2217, 1986
19. Daugaard G. Rossing N. et al: Effects of cisplatin on different measures of glomerular functions in the human kidney with special emphasis on high-dose. *Cancer Chemother Pharmacol* 21:163-168, 1988