



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ISSSTE
SUBDIRECCION GENERAL MÉDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**“RESERVA FUNCIONAL RENAL
EN
NIÑOS CON TUMORES
SÓLIDOS”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE**

NEFROLOGO PEDIATRA

**PRESENTA
DR. DAVID ALEJANDRO ALEMAN SUAREZ.**

**ASESOR DE TESIS:
DR. RENE OLALDE CARMONA**



MEXICO, DF.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**Dr. Mauricio Di Silvio López,
Subdirector de Enseñanza e Investigación
CMN “20 de Noviembre” ISSSTE**

**Dr. Rene Olalde Carmona
Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica,
CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.**

**Dr. David Alejandro Alemán Suárez,
Residente de Nefrología Pediátrica
CMN “20 de Noviembre” ISSSTE**

Agradecimientos.

☒ A Dios y a la Virgen de Guadalupe:

Por permitirme estar en este mundo tan hermoso.

☒ A mis padres y hermanas:

Por darme mis pilares de educación y estar siempre conmigo.

☒ A mi esposa:

Por el cariño y comprensión que siempre me a brindado.

☒ Al Dr. Olalde:

Que me brindo su tiempo y su gran experiencia en cada año de

Mi residencia.

INDICE

-RESUMEN.....	5
-INTRODUCCION.....	7
-MATERIAL Y METODOS.....	10
-RESULTADOS.....	12
-DISCUSIÓN.....	13
-BIBLIOGRAFIA.....	16
-ANEXOS.....	18

RESUMEN.

El riñón tiene la capacidad de responder a diferentes demandas externas, las nefronas funcionan muy cerca 100%, sin embargo en situaciones donde el metabolismo se intensifica distintos estados patológicos, se incrementa la perfusión de las nefronas superficiales, elevando la filtración glomerular renal situación que se conoce como Reserva Funcional Renal (RFR). Siendo el objetivo determinar la RFR previo a la quimioterapia

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó estudio observacional, longitudinal, descriptivo, abierto, transversal y comparativo, en niños con cáncer recién diagnosticado y referidos al CMN "20 de Noviembre" ISSSTE en 38 meses, se les indicó una dieta con proteínas 2gr/kg/día, 2000ml de agua diario y se internaron para medir la RFR. Se ofreció una carga de proteínas 1.5gr/kg en 30 minutos, se tomaron muestra basal(0) y cada 30 minutos de sangre y orina a partir de la carga de proteínas y medir la DCr basal -Dcr la máxima, y de la misma forma su seguimiento.

RESULTADOS.

Se captaron 135 paciente de los cuales 10 cumplieron con los criterios, el astrocitoma fue el tumor mas frecuente. La RFR al inicio del estudio fue de 67.5%, a los 6 meses 63.3% un descenso de 9.3% y a los 12 meses 53.4% .

Los medicamentos con mas nefrotóxicos fueron la ciclofosfamida P:0.750, cisplatino P: 0.0580 y ifosfamida P 0.093.

DISCUSIÓN.

Se comprobó que la RFR existente se ve afectada al recibir dosis acumuladas de quimioterapia, estos ejercen un efecto devastador sobre la función renal. Detectada la RFR mantener su conservación evitara lesiones graves sobre el riñón que progresen a la insuficiencia renal.

SUMMARY.

The kidney has the capacity to respond to different external demands, nephrons work 100% closely together, nevertheless in situations where the metabolism intensifies different pathological states, perfusion of nephrons is increased superficial, elevating the filtration to glomerular renal situation that is known like Reserva Funcional Renal (RFR). Being the objective for determining the previous RFR to chemotherapy.

MATERIAL AND METODOS.

I am made observatory, longitudinal, descriptive study, opened, cross-sectional and comparative, in children with cancer just diagnosed and referred to CMN "20 of November" ISSSTE in 38 months, I indicate a diet to them with proteins 2gr/kg/dia, 2000ml of daily water and they went into to mediate the RFR. A protein load was offered 1.5gr/kg in 30 minutes, sample basal(0) and every 30 minutes were taken from blood and tinkles from load d proteins and to measure the basal DCr - Dcr the Maxima, and of the same form their pursuit.

RESULTS.

135 attracted patient of who 10 fulfilled the criteria, astrocitoma was the frequent tumor but. The RFR at the beginning of the study went of 67,5%, to 6 63,3% months a reduction of 9,3% and to 12 months 53.4%. The medicines with but nefrotoxicos were the ciclofosfamida P:0.750, cisplatino P: 0.0580 and ifosfamida P 0.093.

DISCUSSION.

One verified that the existing RFR is affected when receiving accumulated dose of chemotherapy, these exert a devastating effect on the renal function. Detected the RFR to maintain his conservation it avoided serious injuries on the kidney that progress to the renal insufficiency.

INTRODUCCION.

El riñón tiene la capacidad de responder a diferentes demandas externas. Las nefronas funcionan muy cerca del 100%, en situaciones donde el metabolismo se intensifica (quemaduras, embarazo, nefrectomía, el uso de nefrotóxicos, cáncer, entre otros estados patológicos), se incrementa la perfusión de las nefronas superficiales y eleva la filtración glomerular situación que se conoce como Reserva Funcional Renal (RFR):

$$RFR = FGRB - FGRM$$

Dicho de otra forma es la diferencia resultante entre la filtración glomerular basal (FGRB) menos la filtración glomerular máxima (FGRM) posterior a una carga de proteínas o aminoácidos. (1) (2) (3)

La RFR de forma dinámica y práctica se demuestra con la ingesta aguda de una carga proteica, que incrementa el flujo sanguíneo renal y consecuentemente la filtración glomerular de 30% hasta 60% y puede sostenerse por varias horas. (4) Estos cambios no se observan con carbohidratos o grasas, lo que sugiere que algún componente de la proteínas per-se es capaz de generar esta respuesta. Se encuentran involucrados diversos mecanismos renales y extrarrenales responsables

de este efecto: Renales. Diversos factores se han postulado como responsables de este efecto: La hormona de crecimiento, glucagon e insulina. Otros factores involucrados son el sistema renina angiotensina, prostaglandinas, así como el transporte tubular, el mecanismo de contracorriente y el equilibrio glomerulo/tubular jugando también un papel importante.(4) (5) (14)

El estudio de la RFR se remonta a 1930 cuando Smith postulo la función renal postprandial en perros, apreciando un incremento en la filtración glomerular, Pitts demostró que los aminoácidos inducen hiperfiltración, y Steward describe estudios donde las dietas ricas en proteínas incrementan la filtración glomerular y el flujo sanguíneo.

Brenner observo que una dieta hiperproteica favorece la destrucción glomerular en una forma acelerada, por el mismo fenómeno de hiperfiltración, dando pie a investigaciones de la evaluación de la progresión del daño renal y Bosch propuso el concepto de RFR. (5)(6)(7)

En niños la RFR se ha medido tanto en niños con masa renal reducida se encontró disminución de la filtración glomerular así como aumento del flujo sanguíneo, mismos resultados cuando se comparo contra pacientes con masa renal intacta.(8)(9)(10)

El tratamiento del cáncer utiliza antineoplásicos nefrotóxicos y la sensibilidad renal a dichos efectos dependen del área de superficie endotelial, riego sanguíneo renal, la actividad metabólica aumentada y la acumulación de fármacos o de sus metabolitos en las células tubulares renales, originando lesiones capaces de pasar

inadvertidas y progresar de forma permanente y/o crónicas que culminen en nefropatías terminal. (10) (12) (13).

Estudios recientes del niño con cáncer y sin daño renal fueron reportados por Olalde quien midió la RFR posterior a una carga proteica, previo a la quimioterapia, y detectó RFR al inicio del estudio y durante su seguimiento observando una caída del 30%. De igual forma Morgan midió la RFR en niños con tumor de Willms destacando que a las 24hrs de haber iniciado la quimioterapia se puede observar cambios sugerentes de alteración de la función renal. (1)(10)

El objetivo del presente trabajo es determinar la RFR en niños con tumores sólidos y una vez demostrada su existencia, ver su comportamiento y grado de afección ante diversos nefrotóxicos durante su seguimiento.

MATERIAL Y METODOS.

-Se efectuó estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo, abierto, transversal y comparativo, en niños con tumores sólidos en el CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE del 01 octubre 2004 al 30 de julio 2005.

Se captaron niños con tumores sólidos que cumplieron con los siguientes criterios:

Inclusión: Diagnostico reciente de cáncer, no se le aplico quimioterapia previo al estudio subyacente, edad mayor de 5 años y menor de 15 años, no cursara con una enfermedad renal o proceso infeccioso activo.

Exclusión: Insuficiencia renal aguda o crónica, tumores de sistema nerviosos central que altere el eje hipotálamo-hipófisis.

Eliminación: Paciente que no ingirieron la carga de proteínas en el tiempo indicado, no cooperaron para la micción espontánea, falta de apego a la dieta, alta voluntaria.

La RFR se midió en 2 fases. La primera (fase de preparación) se realizo en la consulta externa de nefrología, en donde se explico a los padres o tutores la mecánica del estudio, Se prescribió al paciente una dieta con aporte de proteínas de 2gr/kg/día, 1.5gr de sal diarios y 2000ml de líquidos diaros.

La segunda fase (hospitalización). El paciente ingreso 24hrs, previo al estudio se tomaron muestra sangre para una química sanguínea y de orina. El calculo depuración de creatinina en orina de 24hrs, que se tomo como referencia.

-El estudio inicio a las 09:00 AM con el consumo de carga de proteínas a razón de 1.5grs/kg., consistió en carne roja (beef steak) cocinada al gusto del paciente, se dio 30 minutos para su consumo total, se acompaño de 300ml de agua natural.

-Las muestras sanguíneas se tomaron de vena periférica de calibre mediano(vena radial) que se dejo heparinizada, se tomaron muestras subsecuentes cada 30 minutos, se consideraron muestra útil 0.5ml de sangre total, se proceso con técnica de micro método en equipo foto-óptico Beckman Synchrin CX7 Delta segunda generación.

-Las orina se recolecto por micción espontánea en los mismos lapsos de tiempo que la sangre. Se tomo como muestra útil la colectada dentro de los primeros 5 minutos posteriores al tiempo fijado, la diuresis espontánea se favorecio mediante la ingesta de agua libre, la cual se le cuantifico en cada intervalo de tiempo.

EL desarrollo del estudio se baso en la toma de sangre y orina de la siguiente forma: tiempo basal (tiempo 0) al iniciar la ingesta de proteínas 09:00hrs y los tiempos 1, 2,3,4 tomados a partir de haber transcurrido 30 minutos posteriores al termino de la carga de proteínas y cada 30 minutos hasta que se completaron 120 minutos.

El cálculo de la reserva funcional renal se realizo con la siguiente formula:

$$RFR\% = \frac{dCr \text{ basal} - DCr \text{ máxima}}{DCr \text{ máxima}} \times 100\%$$

Durante el seguimiento se midió la RFR al inicio, a los 6 y 12 meses de la misma forma y medición FR (Función Renal) con DCr mensuales.

El análisis estadístico se realizaron con el apoyo del programa SPSS versión 14 para Windows, Epidemology 12, se emplearon estadísticas descriptivas, pruebas de exclusión de Fisher, análisis de varianza no parametrico.

RESULTADOS.

Se captaron 135 pacientes y solo 40 fueron incluidos, de ellos 30 se eliminaron, 14 por no cooperar con la micción espontánea, 8 por vomito durante la carga de proteína y 8 no la ingirieron en su totalidad, 10 pacientes fueron incluidos en el estudio.

La tabla 1 muestra las características epidemiológicas de los 10 pacientes, la edad promedio 8.5 años con rango de 5 a 14, la proporción del sexo con una relación de 2.3:1 a favor del sexo femenino. El diagnostico predominante fue el astrocitoma, el tiempo de evolución en promedio antes de su diagnostico fue de 6 meses con rango de 2 a 11 meses.

La tabla 2 y grafico 1 ilustra la RFR basal, a los 6 meses en 10 pacientes, los 12 meses contamos con reporte de los pacientes 7 y 8, la media de RFR basal fue de 67.5 (min: 39-max: 91.5 %), a los 6 meses 63.3% (min: 37.4- max:75.5%) con una caída de 9.3% comparada con la basal y a los 12 meses se obtuvo de 53.4% (min: 35.3 –max:72.5%) con disminución 20% comparada con la basal. Esta misma tabla y grafico 8 muestra la Dcr al inicio del estudio con una media de 115.9ml/min/1.72m² (min:92.8 –max:173.6 ml/min/1.73m²) y DCr máxima se incremento en un 53.9% y su media de 182.6ml/min/1.73m² (min:168.1 –max: 212.5ml/min/1.73m²) .

En el grafico 7 se muestra una vez detectada la RFR se realizo la medición de la FR por medio del DCr mensuales, 6 meses se obtuvo una media de 113+/-

21ml/min/1.73m² y las siguientes mediciones contamos con los valores en 2 pacientes que se mantuvieron en seguimiento, se incremento un 14% la media de 129.5ml/min/1.73m², pero las medición a los 52 meses de estos pacientes disminuyo la media Dcr a 92ml/min/1.73m²(18.5%) comparada con la basal.

En la tabla 3 se muestra las dosis acumuladas de los medicamentos utilizados después de la detección de la RFR, la Vincristina, Adriamicina e Ifosfamida fueron los medicamentos que mas se utilizaron, en 3 pacientes se utilizaron 5 medicamentos, 5 pacientes utilizaron 3 medicamentos, 1paciente utilizo 6 medicamentos y otro 4 medicamentos, las dosis media de estos fue : cisplatino fue 525mg en 2 paciente, Vincristina 171mg en 7 pacientes, CFM la dosis media 4g en 6 pacientes, Adriamicina 236mg en 8 pacientes, MTX 48.5mg en 2 pacientes, 6Mercaptopurina 300mg en 3 pacientes, VP16 980mg en 2 pacientes, y doxorubicina 210mg, Actinomicina D 1.4mg, Bleomicna 12mg Carbopaltina de 2.4gr cada en un paciente.

En las graficas 3, 4, 5, 6, 8 de medicamentos caso concreto de la ciclofosfamida en la cual se ilustra la disminución de RFR conforme se aumentaba la dosis acumulada un nos proporciona una $p=0.750$ y se aprecia claramente que la curva va decayendo a mayor dosis y de esta misma forma se ve con doxorubicina con $p: 0.583$, el cisplatino con un $p: 0.105$,ifosfamida con $p:0.093$, no muy significativas pero que si revelan la afección de la RFR.

Los pacientes 7 y 8 terminaron su esquema de quimioterapia después de 2 años en promedio y se continuaron en vigilancia cada 6 meses hasta el 2004 que se les dio de alta.

DISCUSIÓN.

El concepto de la RFR ha permanecido vigente desde 1983, a la fecha han aparecido diversos estudios de la RFR en niños sanos, con disminución de la masa renal, riñón único, tumor de Willms y diabéticos insulino dependientes, pero hasta el momento no hay estudios que evidencien la permanencia de la RFR en niños con cáncer.

En nuestro estudio se detectó la RFR en 10 pacientes advertimos que las nefronas que se encuentran en reposo tuvieron una respuesta hemodinámica con el estímulo de las proteínas, la cual se ve reflejada en la FG medida con DCr que se eleva por encima del valor basal de DCr y revela la capacidad máxima o incremento de FG (dados también por el incremento del flujo plasmático renal y flujo sanguíneo renal) y las variaciones en el incremento de la FG dará el porcentaje de la RFR del paciente. Que se dieron de igual manera que en trabajos previos ponen de manifiesto estos mecanismos. (3)(4)(6)(8)

Durante su seguimiento de la RFR de nuestros pacientes después de iniciar la quimioterapia apreciamos varios puntos: La medición la RFR a los 6 meses en los 10 pacientes en el apreciamos una disminución del 9.3% que pone de manifiesto una situación de hiperfiltración en relación con las nefronas que permanecieron funcionantes actúan a su máximo ritmo de trabajo. Esto dado por los efectos tóxicos de la quimioterapia que tienen una instauración gradual con escasos síntomas que al lesionar a las nefronas ya que producen una disminución del flujo plasmático y flujo

sanguíneo renal desde la primeras horas de su aplicación, alcanza a las células tubulares proximales se activan por las concentración bajas de cloruro intracelular y de forman enlaces cruzados intra e intercauternarios del ADN y se observa que lesionan a nivel de segmento S3 del tubulo proximal, tubulo distal y tubulo colector que estas se ven mas lesionadas por el cisplatino, adramicina, ciclofosfamida, ifofosfmaida como se ha reportado en estudios previos y lo podemos constatar con las curvas de medicamentos y la RFR que a mayor dosis acumulada mayor efecto toxico y lesión renal(15).

Ahora el riñón mantiene temporalmente un estado de hiperfiltracion compensatoria por los efectos tóxicos sobre el riñón, de acuerdo a estudios previos existe por la disminución de las nefronas funcionantes que se ven reflejados en las los valores de nuestros paciente de la medición de la RFR y FG medida por DCr a los 12meses que existe una caída de la primera y un aumento de la segunda, este estado de hiperfiltracion puede ser mantenida en base que permanezca la RFR, pero la agresión nefrotoxica de quimioterapia largo plazo genera la caída de la RFR como se precia en el seguimiento a los 12 meses y disminución de la FG por la medición de la DCr que encontramos caída mes a mes importante en los reporte de nuestros pacientes y por ende la existencia de lesiones glomerulares que llevaran a un deterioro de la FG e Insuficiencia renal.(3)(10)(11)(14)

La prueba de la RFR es excelente marcador de progresión de daño renal y se debiera realizar rutinariamente en paciente que recibirán agentes nefrotoxicos para evaluar su detección y a largo plazo su determinación y poder realizar ajuste en base de esta para evitar el deterioró de la FG y se tienda a progresar a la insuficiencia renal.

Bibliografía

- 1. Olalde C.,J. Martínez , Reserva funcional renal en niños con tumores sólidos. Hospital .Infantil Edo. Sonora 2000:17.81-86.**
- 2. Bertoni,J.Bohler,D.Gloner, Renal functional reserve in elderly patients,Clinical Nephrology Vol 39 No.3-1993(145-150).**
- 3. Bosch.C.Wheeler,P.S Cogriff , Measurement of renal functional reserve of the singles kidneyin man, Clinical Nephrology Vol 28 No.2-1987 pp.87-92.**
- 4. Wood LL, Stwards: Intrarenal Mechanisms of Renal Reserve, Seminars in Nephrology 1995; 15: (5):386-295.**
- 5. Pulman N, Richarson T, Early word an personal reminiscences Seminars in Nephrology 1995, 14(3) 283-291.**
- 6. Ando A. Kamatat, Hara Y. Yaegashi.
Effects of dietary protein on renal function in humans.
Kidney Int 36(suppl) 27): s64 –s67, 1989.**
- 7. Myer TW,Hoststter. Abstracc Dietary protien intake and progresion nature of renal disease.
N. England Jorunal Medicine 1982, 307:652-59.**

8. Raymond M, Konckerwolcke, Max Coppes, Adaptacion of renal function after unilateral nephrectomy in children with renal tumors, *Pediatric Nephrology* (2001) 16:568-574.

9. Natale Gaspare, Givambattista, Anastasio, Coppola.

Renal functional reserve in children with without renal disease.

Nephron 1991;59,1-6. 13.

10.. Morgan Michele A. Vozar Donna M. Bhisitkui, Elaine R,

Renal functional reserve in long-term survivor of unilateral Wilms tumor, *The Journal Pediatrics* May 1991, 118:698-702.

11. Englund, Berg, Arfwindson, Renal functional reserve in transplanted and native single kidney of children and adults.

Pediatric Nephrology (1997) 11:312-317.

12. N. Kamar, J. Allard, J.L. Ader, and L. Rostaing

Cyclosporine-A-Based Immunosuppression and Renal Functional

Reserve in Organ-Transplant Patients

Transplantation Proceedings, 36 (Suppl 2S), 248S_250S (2004)

13. X. Fulladosa, F. Moreso, J.A. Narvaez, E. Condom,

**Renal Function Reserve in Stable Grafts and Its Relationship
to Renal Morphologic Parameters**

Transplantation Proceedings, 31, 2302–2303 (1999)

**14. Osorio-Breton M. Renal Functional Reserve , Nefrologia
Mexicana 12,65-71-1997.**

**15. Offerman J.Meijer S. Sleijfer D, Acute effect on cis-
dichloramiamine ptinium, adriamicina, CFM en renal function.**

Cancer Chemother Pharmacol 12:36,1984.

TABLA No.1
Características epidemiológicas del grupo A de estudio

PACIENTE	SEXO	EDAD(años)	PESO(Kg)	Talla(cm)	DIAGNOSTICO	TIEMPO DE EVOLUCION PREVIO AL DX DE CA(meses)	TIPOS DE QUIMIOTERAPIA
1	M	12	38.8	157	Hepatoblastoma	6	Cisplatino,Adriamicina, Ifosfamidam, Actinomicina, Doxorrubicina
2	F	8	19	119	Tumor de Wills	11	Vincristina, 6Mercap, Bleomicina.
3	F	11	34	138	Astrocitoma	6	Vincristina, Ciclofosfamidam, Adriamicina, AraC,
4	F	8	21	123	Astrocitoma	7	Vincristina, CFM, Adriamicina, AraC,
5	F	8	30	120	Sarcoma de Edwing	6	Vincristina, CFM, Adriamicina AraC,
6	M	14	65.5	166	Osteosarcoma	2	Cisplatino,Vincristina,Adriamicina,Ifosfamidam,
7	F	9	29	128	Fibrosarcoma	5	Vincristina,cfm,Adriamicina,VP16,Ifsfamida
8	F	8	20.5	123	Astrocitoma	7	Vincristina,CFM,Adriamicina,MTX,Arac C, 6-Mercap,
9	F	6	19	112	Fibrosarcoma	9	VP16,Ifosfamida,Carbopltino
10	M	12	45	140	Sarcoma de Edwing	4	Vincristina,CFM, Adramicina

Tabla No. 2
Reserva Funcional Renal

PACIENTE	DCrml/min/1.73m2SC Basal	DCr ml/min/1.73m2SC a los 60 min.**	%RFR*	%RFR 6m**	%RFR 12m**
1	127.2	168.1	41.6	39.2	0
2	94	162.2	68.2	65.2	0
3	111	182.1	71.1	69.6	0
4	112	193.8	81.8	75.3	0
5	116.4	199.5	89	82.1	0
6	173.6	212.5	38.6	35.7	0
7	125.8	162.8	39	37.4	35.3
8	92.8	172.9	80	75.5	72.5
9	101.6	193.1	91.5	85.2	0
10	108.1	183.8	75.7	68.2	0

*Formula DCr Basal - DCr Maxima x 100% **A los 60 minutos

**Meses

Grafico 1 % RFR de pacientes

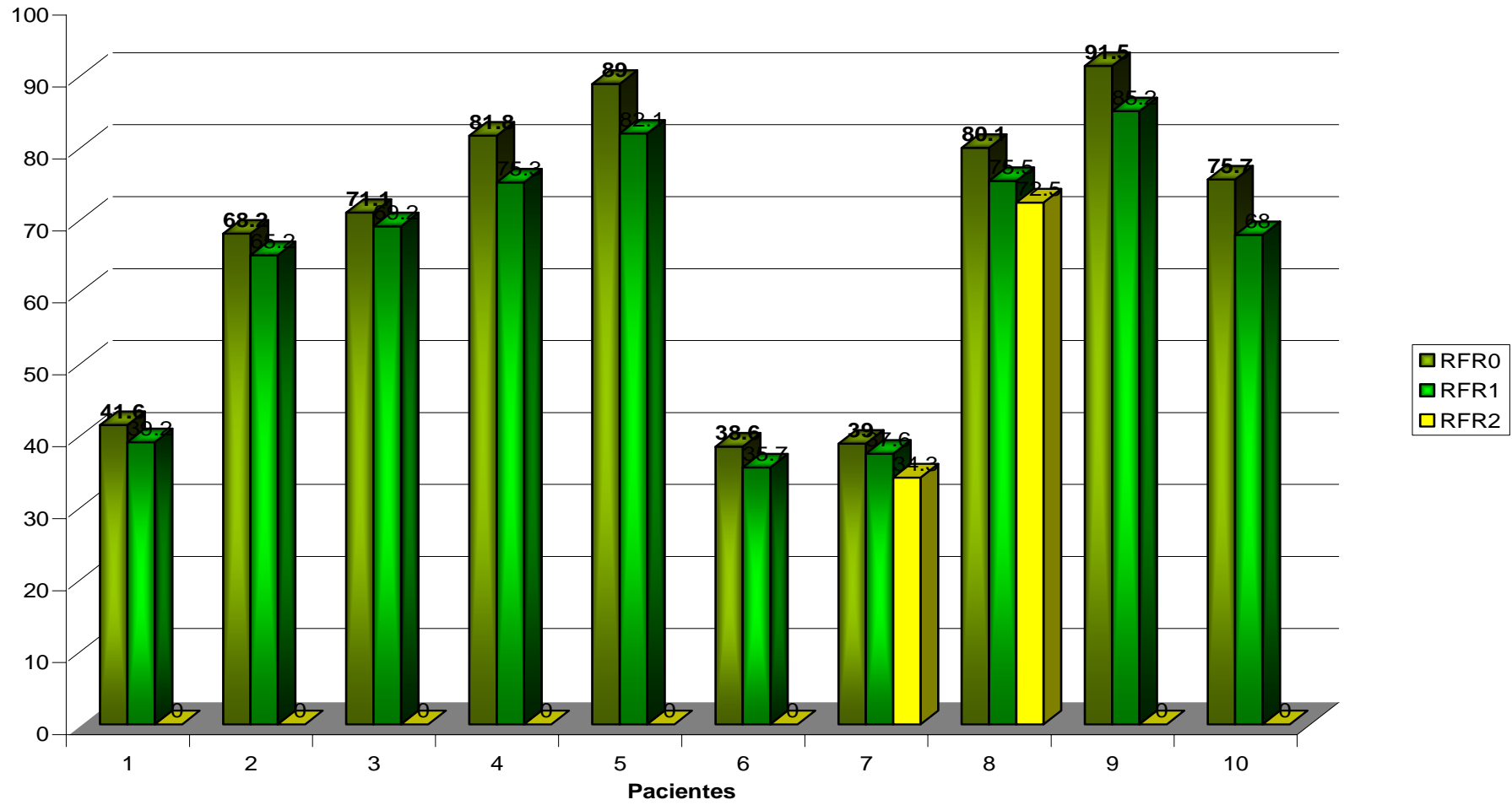


GRAFICO No.2
MEDIA DEL % RFR A LOS 0, 6, 12 MESES

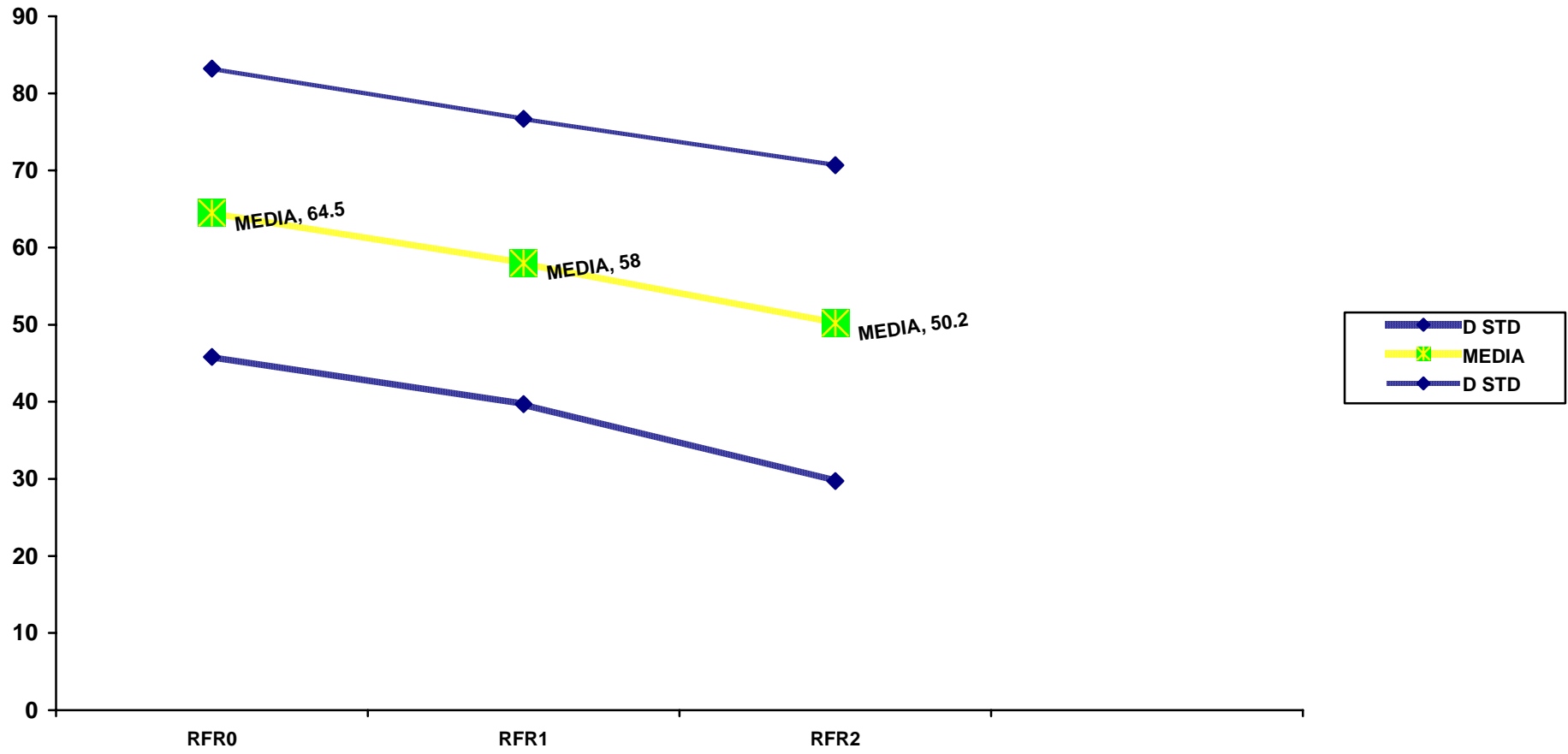


Grafico 3
%RFR que se afecta por incremento dosis de Ifosfamida

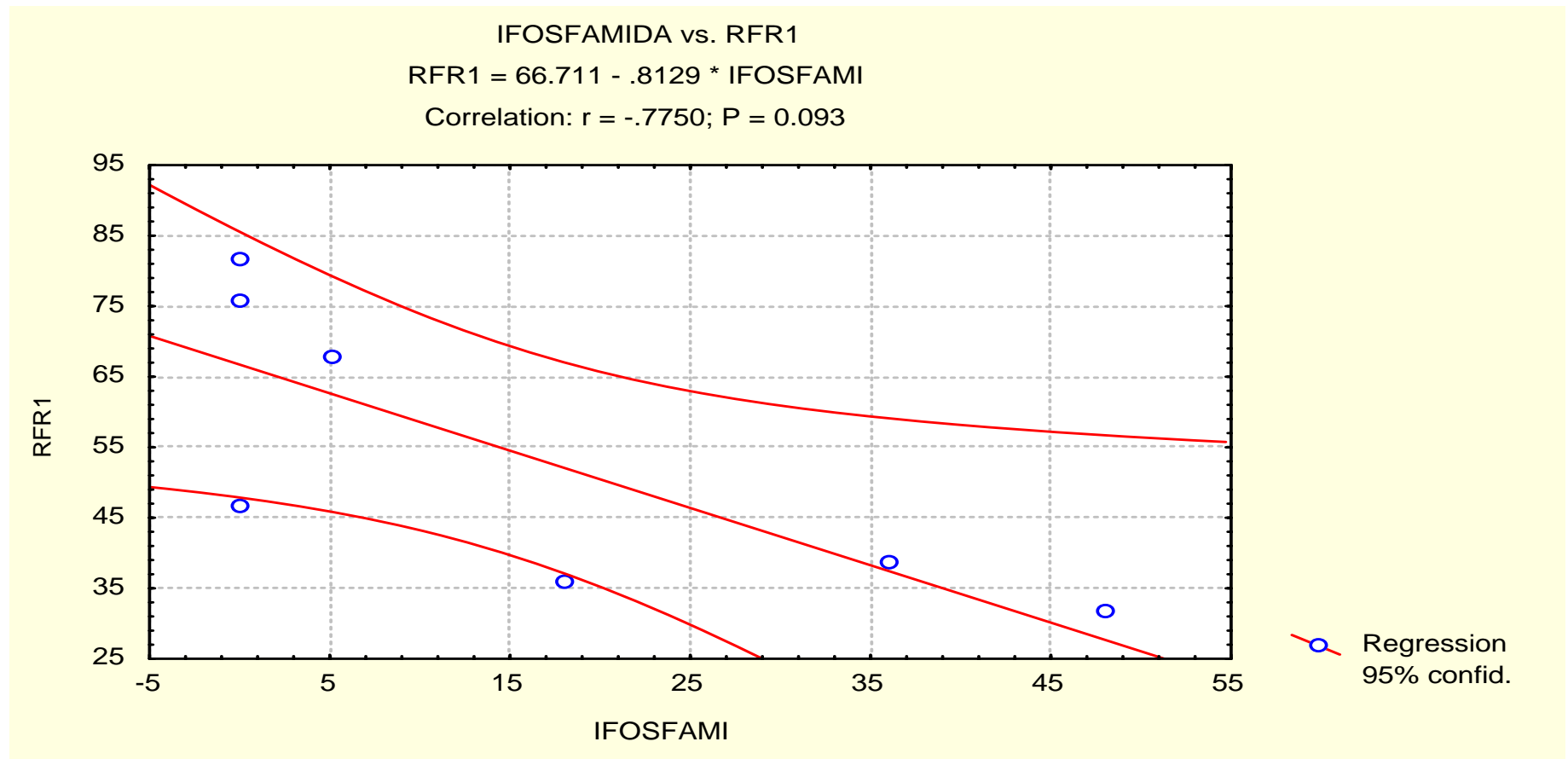


Grafico No.4
%RFR que se afecta por incrementa dosis de Doxorubicina

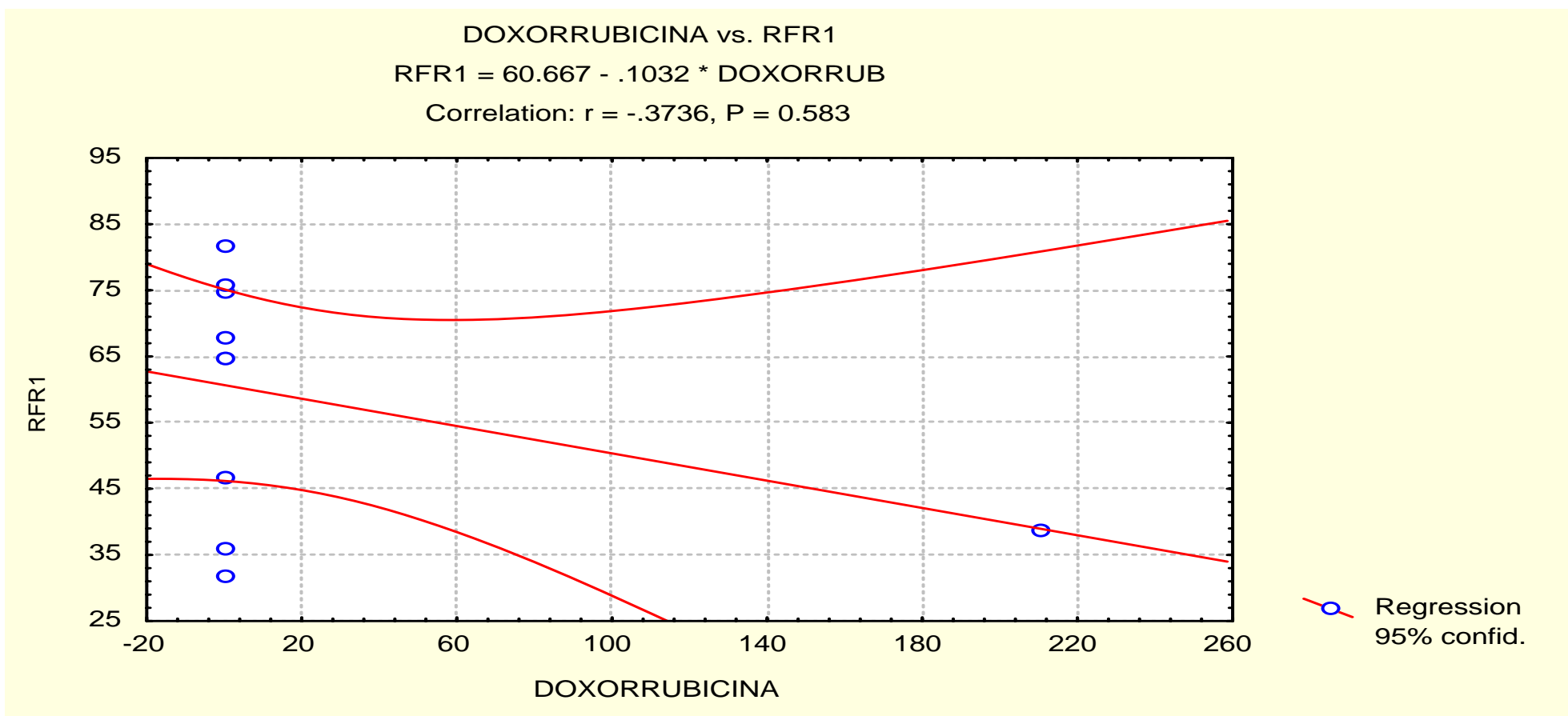


Grafico 5
%RFR que se afecta por incremento dosis deCisplatino

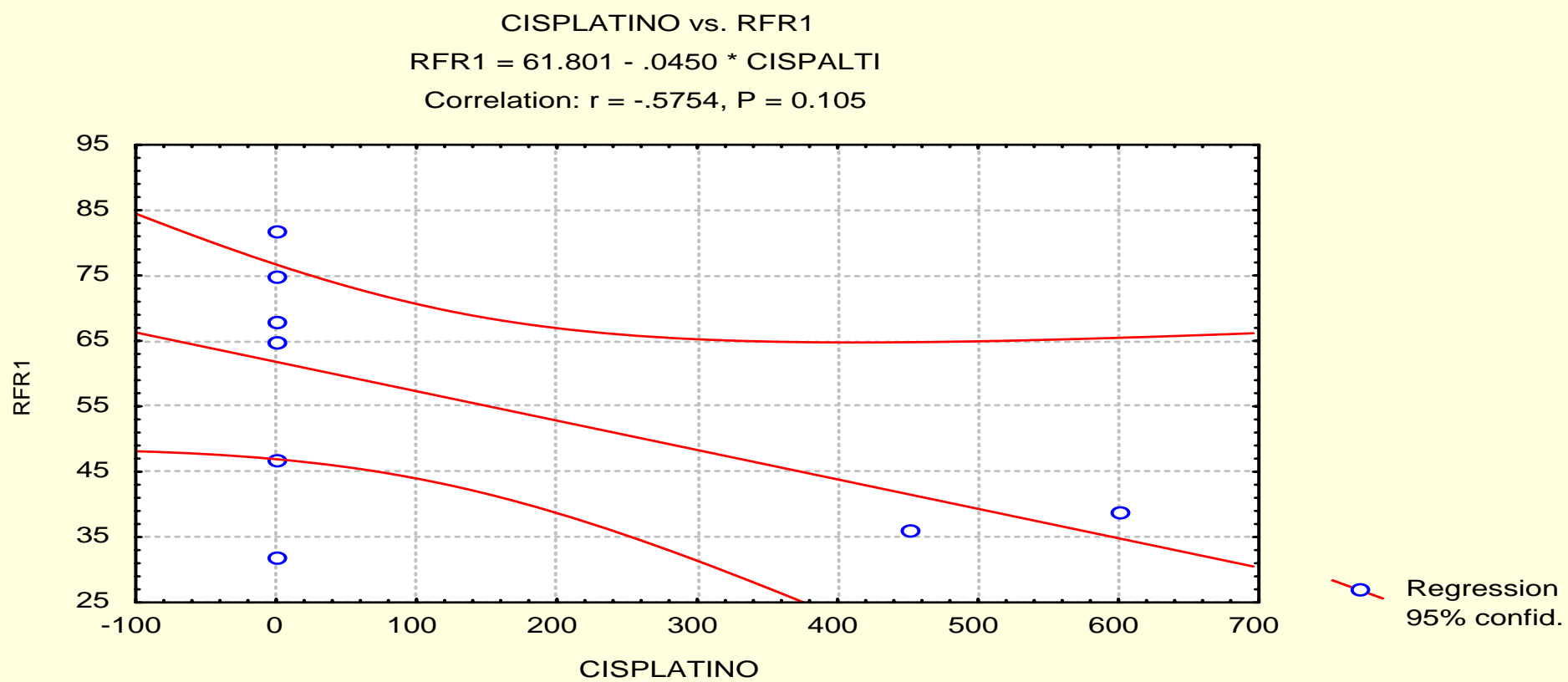


Grafico 6
%RFR que se afecta por incremento dosis de Ciclofosfamida

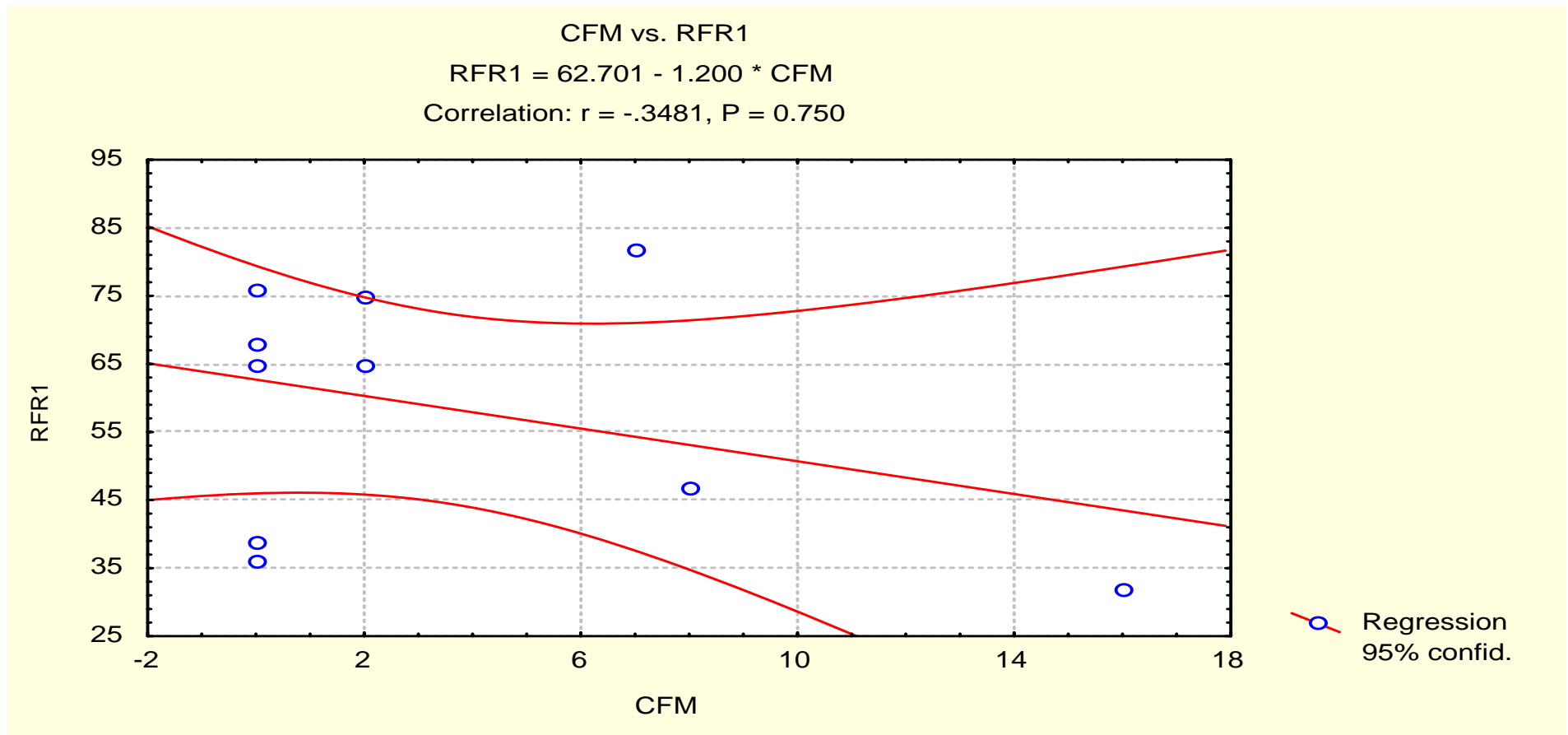


Grafico 8: Valores de DCr basal y maxima

