



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO.



UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

Tesis para obtener el título de Especialista en Pediatría:

“EFECTOS RENALES SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO ONCOLOGICO EN NIÑOS
SOBREVIVIENTES DE CANCER”

Tesista:

Myrna Hernández Reyes
Médico Residente de Pediatría
Teléfono: 461 178 5160
Correo Electrónico: hdzmyrna@gmail.com

Tutor:

Dra. Yadira Betanzos Cabrera
Médico Oncólogo pediatra
Teléfono (55) 32238727
Correo Electrónico: yadirabc_77@hotmail.com

Asesor Metodológico

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever
Jefe de Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia
Teléfono (55) 56276900 ext. 20834
Correo Electrónico: miguel.villasis@gmail.com

Ciudad de México 2019



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.

SINODALES

Dr. Leoncio Peregrino Bejarano
Pediatra - Jefe de servicio de lactantes
Presidente

Dra. Rocío Cárdenas Navarrete
Directora de educación e investigación en Salud
Secretario

Dr. Jesús Bonilla Rojas
Pediatra – Jefe de servicio de escolares y adolescentes
Vocal

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme vida, salud y personas maravillosas que me apoyen para cumplir mis metas; a mis padres por su amor y por ser los principales promotores de mis sueños, por estar siempre a mi lado, por su incondicional apoyo y por confiar en mí. A mis hermanas por su amor, su compañía y su confianza. A mis amigos y compañeros de residencia; que son mi familia, por disfrutar a su lado esta experiencia maravillosa. A mis maestros por aportar siempre lo bueno para mi formación como Médico. Y finalmente a mis niños, mis pacientes que sin duda son los que más me han enseñado en este camino y no solo de medicina; si no el valor de la vida.

INDICE:

Resumen.....	3
Antecedentes	4-8
Justificación	9
Planteamiento del problema.....	10
Pregunta de investigación.....	10
Objetivos.....	10
Definición y clasificación de variables.....	11-13
Material y métodos.....	14
Diseño del estudio.....	14
Población de estudio.....	14
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	14
Desarrollo del estudio.....	15
Cálculo del tamaño de muestra.....	16
Plan de análisis estadístico.....	16
Aspectos éticos de la investigación.....	17
Resultados.....	18-27
Discusión.....	28-30
Conclusión.....	31
Bibliografía.....	32-33
Anexos.....	34-39

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: “EFECTOS RENALES SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO ONCOLOGICO EN NIÑOS SOBREVIVIENTES DE CANCER

Autores: Hernandez- Reyes M, Betanzos Cabrera Y, Villasis-Keever MA.

ANTECEDENTES: La supervivencia de los niños es alrededor del 80% a los 5 años en todo el mundo. En México, la supervivencia se ha estimado de 68% según los datos de la Secretaría de Salud. Las complicaciones a largo plazo pueden ser a nivel de cualquier órgano. Alrededor del 75% de los supervivientes experimentan una o más complicaciones, una de las cuales es el daño renal. Los efectos renales se han demostrado en la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG), por proteinuria, hipertensión arterial sistémica (HTA) y tubulopatía. Se han descrito que los factores asociados para el desarrollo de estos efectos tardíos renales son: la quimioterapia (cisplatino, carboplatino, ifosfamida, metotrexate), radioterapia en región pélvica y nefrectomía. **OBJETIVO:** Describir la frecuencia de los efectos renales tardíos asociadas al tratamiento en pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer en el HP CMN SXXI.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo. Se incluyeron expedientes de pacientes de ambos sexos, con diagnóstico cáncer, quienes han tenido seguimiento en la consulta de vigilancia, con más de cinco años después de haber recibido la última quimioterapia, y con expediente completo. El análisis estadístico fue de tipo descriptivo.

RESULTADOS: Se estudiaron 90 sobrevivientes. Las complicaciones renales se presentaron en el 43.3% (n=39); siendo la enfermedad renal crónica (ERC) lo más frecuente (34.4%), seguido de proteinuria en 23.3%, tubulopatía en 6 pacientes (6.6%) e HTA en un paciente (1.1%). La mayor frecuencia de complicación renal se observó en pacientes que recibieron quimioterapia con esquema ICE en un 82.5%, así como los pacientes con tumor de Wilms (93.3%). Del total de pacientes con daño renal, se identificaron 19 casos nuevos; el resto se conocían con problema renal desde que se encontraban en tratamiento del cáncer.

CONCLUSIONES: Al parecer, la proporción de daño renal en sobrevivientes de cáncer es alta, lo cual se relaciona con el tipo de cáncer y los fármacos antineoplásicos que producen nefrotoxicidad. Los resultados de este estudio, señalan la necesidad de mantener en vigilancia a este grupo de pacientes para evitar la progresión del daño renal.

ANTECEDENTES

Han pasado ya 3 décadas, y la sobrevivencia de los pacientes con cáncer infantil ha mejorado notablemente, resultando un gran número de sobrevivientes con cáncer. Hoy en día la sobrevivencia de estos niños es alrededor del 80% a los 5 años en todo el mundo. Más de 20 mil niños son diagnosticados cada año con cáncer en E.E.U.U; el número de cura también ha incrementado hasta más de 15 000 personas sobrevivientes cada año ¹. En México la sobrevivencia global en pacientes con cáncer es de 68% según los datos de la Secretaría de Salud¹, con una mortalidad del 56.7 casos por millón, de acuerdo a las estadísticas del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social.² En países como China se reporta una incidencia de cáncer del 87.1 por millón de habitantes con una mortalidad de 36.6 por millón, y una supervivencia a 5 años del 71.9%.³

Se define curación en pediatría cuando la probabilidad de morir por la enfermedad original no es mayor que la de su grupo etario en la población general, también se conoce como la mejoría de la enfermedad original, sin importar la presencia de cualquier discapacidad presente, futura o efecto secundario.⁴

Los pacientes con cáncer tienen un elevado riesgo de morbilidad a largo plazo y mortalidad prematura. En el 2005 se estimaron 328,652 sobrevivientes, y de estos el 24% sobrevivieron más de 30 años después del diagnóstico y menos del 27% después de los 40 años del diagnóstico; lo que equivale a que 1 de 1000 individuos son sobrevivientes de cáncer y constituyen el 3% del total de la población sobreviviente de cáncer en E.E.U.U⁵

Otro estudio demostró que 30 años después del diagnóstico, 73% de los sobrevivientes tenían alguna condición de salud crónica, y el 42% desarrollaron alguna condición más grave, o que amenazaba su vida o bien murieron de alguna enfermedad crónica.⁶

Las complicaciones a largo plazo puede ser a nivel de cualquier órgano (cerebral, ojos, oídos, pulmón, corazón, hígado, tracto gastrointestinal, riñones, órganos reproductivos y endócrinos, así como cambios en su comportamiento y aprendizaje. Aproximadamente el 75% de los sobrevivientes experimentan 1 o más eventos adversos. Siendo el riñón el segundo órgano de mayor afección después del corazón.⁷ Los efectos adversos o secundarios al tratamiento por quimioterapia y/o radioterapia pueden ser tempranas o tardías hasta 20 años posterior de haber recibido el tratamiento.⁸

Según la POG (Pediatric Oncology Group) y CCSS (Childhood Cancer Survivor Study) en un estudio multicéntrico realizado de 1976-1986, en 14,000 pacientes sobrevivientes de cáncer con seguimiento de 30 años después de haber terminado el tratamiento, se encontró: vivos sin secuelas 22%, vivos con secuelas 25%, muertes en los siguientes 1.5 años 19%, muertos de los 6 -30 años 19%, por lo cual el seguimiento es indispensable por muchos años después de la cura del cáncer

original. Existen diversos factores que pueden causar efectos a largo plazo. Dentro de ellos tenemos ya establecidos como alto riesgo: *Factor tumoral*: localización de la tumoración, disfunción orgánica, tipo de tratamiento (Quimioterapia y/o radioterapia), cirugía (trasplante); *Factores del huésped*: Sexo, edad, condiciones del medio ambiente (Alcohol, tabaco, ejercicio, dieta); *Factor genético*: problemas psicosociales, que pueden afectar su calidad de vida. ⁹

Los agentes quimioterapéuticos usados actualmente pueden causar daño tanto glomerular como tubular, que se manifiesta como lesión renal aguda o crónica, hipertensión, microangiopatía trombótica, tubulopatías o anomalías electrolíticas. Los fármacos quimioterapéuticos como cisplatinos e ifosfamida, interfieren con la activación de vasopresina del receptor de la vasopresina arginina 2, dando como resultado la diabetes insípida nefrogénica. ¹⁰

El término "función renal" se usa típicamente para referirse a la tasa de filtración glomerular (TFG). Con aproximadamente un millón de nefronas por riñón, existe una "reserva renal" inherente, de manera que un número significativo de nefronas pueden resultar heridas o perdidas antes de que se produzca un cambio clínicamente detectable en la función renal. Al evaluar los efectos potenciales del tratamiento en la TFG, se debe considerar que su incidencia de disminución después de la exposición a cualquier agente nefrotóxico se ve afectada por el método utilizado para medirla, esta tasa se mide típicamente mediante técnicas de depuración que la estiman midiendo la depuración de un sustrato que se excreta principalmente por filtración glomerular, esta última es solo un componente de la función renal.¹¹ Después de la presentación del filtrado de plasma al espacio de Bowman a través del proceso de filtración glomerular, el filtrado es procesado por el epitelio tubular renal altamente especializado, que es el que controla el soluto y la excreción de los líquidos, por ejemplo en el síndrome de Fanconi, en donde hay lesión tubular proximal, que aumenta la excreción de fosfato, bicarbonato, sodio, potasio glucosa;¹² Otra función del riñón es el control de la presión arterial, el cual está relacionado con la regulación de la sal y la excreción de agua en respuesta a los cambios en el volumen de líquido extracelular y de la generación de agentes humorales que aumentan directamente la resistencia vascular periférica. Lo anterior puede encontrarse en los sobrevivientes de cáncer con secuela de irradiación renal en niños monorrenos, quimioterapia nefrotóxica o secuela quirúrgica.¹³

Un estudio prospectivo de 1442 sobrevivientes de cáncer infantil con una mediana de seguimiento desde el diagnóstico de 12.1 años, demostraron que la afección más frecuente fue la hipertensión en un 28.1% de los sobrevivientes; Albuminuria en un 14.5%, el 37% de ellos presentó alteraciones en el magnesio y fósforo. Al realizar el análisis multivariado encontraron que los pacientes nefrectomizados tuvieron mayor riesgo de disminución de la función renal con OR de 8.6 por con menor tasa de filtración glomerular (TFG) de 90 ml/min x 1.73 m². Dentro de los factores asociados

para el desarrollo de los efectos renales tardíos (efectos que se presentan 5 años después de haber terminado el tratamiento) está el uso de quimioterapéuticos como el cisplatino, carboplatino, ifosfamida, metotrexate, la radioterapia en región pélvica, y la cirugía (uretero-nefrectomía).¹⁴

Sullivan realizó este año 2017, una revisión sistemática sobre los efectos de varios quimioterapéuticos, encontrando que la incidencia de la nefrotoxicidad inducida por ifosfamida varía de 1 - 50%, posiblemente debido a que la muestra del estudio era heterogénea. La prevalencia de la hipomagnesemia tuvo un rango de 7 - 29% por la diversidad de los protocolos usados actualmente, y la disfunción renal por metotrexate fue completamente reversible en el 1.8% de los pacientes¹⁵.

Una de las drogas usadas frecuentemente en pediatría es la ifosfamida, la cual puede tener efectos adversos graves en el riñón a pesar del uso simultáneo del uroprotector MESNA, la afección más común es la tubulopatía proximal renal y con menor frecuencia disminución de la TFG¹⁶. En el año 2009 Oberlin y cols. documentaron que el uso de ifosfamida con una dosis media de 54g/m² causaba daño renal moderado después de 10 años del tratamiento, por si solo, sin uso combinado con cisplatino o carboplatino. En ese mismo estudio observaron albuminuria en un 12%¹⁷. Durante el tratamiento la tubulopatía renal aguda puede resolverse en cada curso, sin embargo también puede haber daño renal permanente y potencialmente agresivo sobre todo cuando hay combinación con otras drogas.¹⁸

Un estudio multicéntrico realizado por el grupo UKSCCG en el año 2000 en 123 pacientes sobrevivientes de cáncer tratados con ifosfamida, encontraron insuficiencia renal progresiva del 17 - 50%; 75% tuvieron TFG menor del <90 ml/min/1.73 m², 40% con albuminuria, 5% con hipertensión arterial, 28% con hipofosfatemia, 23% con acidosis metabólica, 15% con hipokalemia. El análisis de regresión múltiple reveló que la dosis total tiene un efecto significativo en la TFG. Los pacientes que recibieron más de 50 gramos de dosis acumulada tienen un OR de 6.8 para daño renal permanente. En este estudio como factor no independiente se encontró la exposición a aciclovir (p<0.02) y anfotericina B (P<0.049).¹⁹

Aproximadamente el 30% de los niños tratados con ifosfamida desarrollan tubulopatía persistente y el 5% síndrome de fanconi.²⁰ Este síndrome es causado por disfunción de las células del túbulo proximal renal y se define por excreción urinaria excesiva de glucosa, fosfato, bicarbonato y otros solutos. Pueden tener recuperación suficiente de la función tubular renal, pero un tercio quedan con secuelas significativas.²¹

El daño renal es el principal efecto limitante de la dosis de cisplatino. algunos protocolos de tratamiento reducen u omiten este medicamento cuando la TFG, antes del tratamiento es de 60

ml/min/1.73m². Womer y cols, encontraron una media de reducción del 8% del TFG por 100 mg/m² de dosis recibida, lo cual se relaciona directamente con las concentraciones máximas de platino en suero y orina así como la infusión de administración del platino.²² Algunas drogas como el cisplatino y carboplatino causan daño glomerular, se han reportado desde un 30 – 100% en niños que estuvieron expuestos. Sin embargo la prevalencia en los sobrevivientes es baja. De un estudio de 63 niños tratados con agentes de platinos el 11% tuvieron una TFG menor del 60 lt/min/1.73 m² e hipomagnesemia que requirieron de suplementos orales en un 7% 10 años después de haber terminado el tratamiento.²³

Las dosis altas de metrotexate van de 1.5 a 12 g/ cada ciclo de quimioterapia usando en combinación con ácido fólico, se asocia con disfunción renal en el 0 - 12.45% de los pacientes con una tasa de incidencia general del 1.8%. La nefrotoxicidad puede ser completamente reversible con recuperación de la función renal. Hempel y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en un periodo de 3 años donde analizaron 220 ciclos con metrotexate, proteinuria, tasa de filtración glomerular el el cual la TFG fue más baja a 25 ml/min^{1.73m²} comparada con la basal de 126.7 ml/min^{1.73m²} (p:0.01), el valor de la mediana de la proteinuria aumento 2.5 veces mas comparada con la inicial (p:0.01) ²⁴.

Otra de las modalidades en el manejo de los niños con cáncer es el uso de la radioterapia a nivel abdominal, cuando el tumor primario esta localizado o cerca del riñón. Las dosis menores de 18 Gy a todo el riñón raramente causan lesiones renales graves. En un estudio realizado por Paulino y cols, en 55 niños con tumor de Wilms que recibieron radioterapia después de la nefrectomía a dosis entre 10-12 Gy, solo el 7% presentó hipertensión 5 años después de haberla recibido.²⁵

Aquellos pacientes que han sido nefrectomizados como parte del manejo integral del cáncer tienen mayor riesgo de tener deterioro de la función renal, más cuando hay una combinación con quimioterapia, por lo que las evaluaciones van desde meses o años después de la cirugía. Un estudio realizado por Shell y cols, con 2 años de seguimiento compararon a niños que se sometieron a nefrectomía por enfermedad no maligna con aquellos que tuvieron tumor de Wilms o neuroblastoma, no demostraron no diferencia estadística; sin embargo, el 50% de los sobrevivientes de cáncer tuvieron a los 5 años TFG por debajo del 90 ml/min/1.73 m² (catalogado en este estudio como insuficiencia renal crónica).²⁶ El grupo oncológico de Bélgica realizó un estudio en el cual compararon niños con tumor de Wilms que recibieron o no radioterapia, demostrando que el grupo irradiado tenía una TFG menor con un funcionamiento del 73% de lo normal, y los que no recibieron tenían una TFG con funcionamiento del 97% de lo normal. En este estudio la prevalencia de la insuficiencia renal crónica fue del 34%.²⁷

El seguimiento a largo plazo después de la quimioterapia nefrotóxica debe incluir la evaluación de la presión arterial (nivel de presión arterial igual o superior al percentil 95 para su edad en dos determinaciones) , el monitoreo del crecimiento, creatinina, urea y los electrolitos en suero y el uroanálisis para la proteinuria.²⁸ Las anomalías electrolíticas tales como la hipocalcemia, la hipomagnesemia y el defecto de concentración urinaria posterior al uso de cisplatino, pueden persistir durante semanas o meses después del cese del tratamiento.²⁹

Otro porcentaje de pacientes sobrevivientes de cáncer infantil tienen un riesgo de efectos tardíos, mismos que pueden modificar su calidad de vida con respecto a la función. La evaluación del riesgo basada en la exposición, es clave para la identificación de complicaciones. El tratamiento oportuno y adecuado multidisciplinario en donde se incluya evaluación por nefrología puede disminuir los síntomas y / o prevenir más daño, mejorar la función y con ello la calidad de vida. Asesorar al sobreviviente con respecto a la notificación oportuna de síntomas preocupantes, conforme a las guías publicadas recientemente a nivel internacional, con prevención del daño renal adicional y cumplimiento de recomendaciones médicas es un componente importante de una buena atención a largo plazo. Las Directrices de COG LTFU (*Cancer Oncology Group Long Term follow-up guidelines*), delinean riesgos basados en la exposición relacionados con las modalidades potencialmente nefrotóxicas utilizadas en infancia, adolescencia y adultez joven, agregando evaluaciones periódicas en pacientes en vigilancia³⁰. Anexo 1

La literatura internacional nos confiere la necesidad de vigilancia estrecha en la función renal de los sobrevivientes de cáncer ya que es el segundo órgano que se puede ver afectado años después del tratamiento, no contamos con dicha información sobre nuestra población, de ahí la necesidad de que después del tratamiento se dé seguimiento a cada caso. En el mes de septiembre del 2016, fue abierta la clínica de sobrevivientes de cáncer en nuestro Hospital, el cual tiene como objetivo principal incrementar la calidad de vida y disminuir las complicaciones relacionadas con la salud costosa de los pacientes sobrevivientes de cáncer.

JUSTIFICACIÓN

La sobrevida actualmente a nivel mundial del cáncer infantil es del 70 - 80% a 5 años del diagnóstico, y en nuestro país es la segunda causa de muerte en niños; los niños sobrevivientes en México (68% a nivel nacional), pueden tener hasta el 70% de secuelas a mediano o largo plazo (de las cuales el riñón ocupa el 2do lugar de los órganos dañados después del corazón). La evaluación del cáncer infantil no termina cuando finaliza el tratamiento y se recibe la noticia de que el niño o adolescente está libre de cáncer; es una responsabilidad medica dadas las nuevas directrices publicadas por COG LTFU, donde se plantea como objetivo asesorar al sobreviviente con respecto a la notificación de síntomas preocupantes, detección, prevención y tratamiento oportunos, con la consiguiente mejora de calidad de vida. Los protocolos el 80% utilizados actualmente en nuestro servicio, tienen algún medicamento que pueden ser nefrotóxico a largo plazo.

Nuestro hospital es el principal centro de referencia a nivel nacional del IMSS de pacientes con cáncer infantil, con un porcentaje de sobrevida hasta el 75% en los últimos 10 años, De acuerdo a lo encontrado en la literatura es prioridad dar seguimiento a los pacientes con antecedente de uso de quimioterapéuticos que causan nefrotoxicidad, para la detección oportuna y tratamiento temprano de las complicaciones relacionadas al tratamiento de cáncer. Así mismo nos servirá el estudio, para demostrar en nuestro medio el porcentaje de paciente que presentan efectos secundarios a nivel renal y realizar la relación de las dosis de los quimioterapéuticos con la presencia de proteinuria, hipertensión, tubulopatía o insuficiencia renal crónica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cura de los pacientes con cáncer ha ido en aumento, por lo que se debe de realizar un adecuado seguimiento para detectar de forma oportuna los efectos a largo plazo causado por los quimioterapéuticos, radioterapia y/o cirugía. Dentro de los efectos adversos renales, pueden causar daño tanto glomerular como tubular, que constituyen el segundo lugar de complicaciones conforme a literatura internacional. El presente estudio pretende responder la frecuencia de los *efectos renales tardíos* (hipertensión, proteinúria, lesión renal crónica y/o tubulopatías) en los pacientes sobrevivientes a cáncer de más de cinco años después de haber terminado el tratamiento. Hasta el momento se desconocen los efectos a nivel renal de los pacientes sobrevivientes de cáncer, tanto en nuestro hospital como en otros centros del país.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de los efectos renales tardíos secundarios al tratamiento oncológico en niños sobrevivientes de cáncer en Pediatría, 5 años después de haber terminado el tratamiento?

OBJETIVOS

Objetivo general:

-Describir la frecuencia de los efectos renales tardíos (hipertensión, proteinuria, enfermedad renal crónica o tubulopatías) asociadas al tratamiento, en los pacientes sobrevivientes de cáncer del Hospital de Pediatría CMN SXXI IMSS, 5 años después de haber terminado tratamiento

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo.

POBLACION EN ESTUDIO:

Pacientes atendidos en la clínica de sobrevivientes de cáncer con más de 5 años después de terminado el tratamiento, integrados a la clínica del primero de diciembre del 2016 a diciembre del 2017

CRITERIOS SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Pacientes de cualquier edad (incluso mayores de 16 años).
2. Pacientes femeninos y masculinos
3. Pacientes con cualquier tipo de cáncer, cuyo diagnóstico y tratamiento se completó en este hospital.
4. En vigilancia con más de 5 años después de haber terminado el tratamiento oncológico.
5. Pacientes pertenecientes a la clínica de sobrevivientes de cáncer
6. Se incluyeron pacientes derechohabientes y no derechohabientes.

Criterios de eliminación

1. Pacientes con antecedentes de alguna enfermedad renal previa al diagnóstico de cáncer.
2. Pacientes que no acudieron de manera seguida a consultas programadas en la clínica de sobrevivientes.
3. Pacientes que presentaron recaída de la enfermedad en el momento de la realización del estudio

Cálculo de tamaño de muestra: No se calculó; se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección

Tipo de muestreo: no probabilístico, de casos consecutivos.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición
Sexo	Universal	Cualitativa: Nominal	Conjunto de seres o cosas con caracteres comunes.	Información obtenida del expediente clínico	Femenino Masculino
Lugar de residencia	Universal	Cualitativa: Nominal	Origen o principio de una persona o cosa	Información obtenida del expediente clínico	1.CDMX 2.Guerrero 3.Oaxaca 4.Chiapas 5.Veracruz 6.Otro
Edad al Diagnóstico	Universal	Cuantitativa Continua	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento hasta el diagnóstico de cáncer	Edad del paciente registrada en el expediente al momento del diagnóstico de cáncer	Años y Meses
Edad al momento del estudio	Universal	Cuantitativa Continua	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad del paciente registrada en el expediente en la última consulta de seguimiento en la clínica de sobrevivientes	Años y meses
Estado de nutrición	Independiente	Cuantitativa Continua	Condición del organismo que resulta de la relación entre las necesidades nutritivas individuales y la ingestión, absorción y utilización de los nutrientes contenidos en los alimentos	Percentilar el IMC con las tablas de CDC, a partir del peso tomado de la última consulta de la clínica de sobrevivientes	1.Obesidad ($\geq 3DE$) 2.Sobrepeso ($\geq 2DE$) 3.Normal (+/- 2DE) 4.Emaciado ($\leq 2DE$) 5.Severamente emaciado ($\leq 3DE$)

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición
Escolaridad del paciente	Universal	Cualitativa Nominal	Tiempo durante el que un alumno asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza.	Información obtenida del expediente clínico de la última consulta de la clínica de sobrevivientes	1.Ninguna 2.Primaria 3.Secundaria 4.Preparatoria 5.Universidad 6.Posgrados
Ocupación del paciente	Universal	Cualitativa Nominal	hace referencia a lo que ella se dedica; a su trabajo, empleo, actividad o profesión, lo que le demanda cierto tiempo, y por ello se habla de ocupación de tiempo parcial o completo	Información obtenida del expediente clínico	1.Estudiante de nivel basico 2. Estudiante de nivel medio 3.Estudiante de nivel superior 4. Empleado 5.Obrero 6.Comerciante 7.Desempleado 8.Hogar
Tipo de neoplasia maligna	Independiente	Cuantitativa Nominal	Células cancerosas que tienen la capacidad de diseminarse a otros sitios del cuerpo o invadir y destruir tejidos cercanos	Nombre de la neoplasia maligna registrada en el expediente clínico	0.hepatoblastoma 1.linfoma 2.SNC 3.osteosarcomas 4.tumor de wilms 5.neuroblastoma 6.retinoblastoma 7.higado 8.histiocitosis 9.Sarcomas 9.Otros
Tasa de filtración glomerular	Dependiente	Cuantitativa Continua	Proceso efectuado en el riñón que permite una depuración de la sangre a medida que ésta fluye a través de los capilares glomerulares	Valor obtenido de la formula: $(U \times [V/P]) \times 1.73/IMC$ en el momento de la valoración	1.Estadio 1 >90 2.Estadio 2 60-89 3.Estadio 3 30-59 4.Estadio 4 15-29 5.Estadio 5 <15
Proteinuria	Dependiente	Cuantitativa Continua	Presencia de proteínas en la orina	Medición de proteínas en orina de 24 horas	1. Fisiológica ≤ 4 mg/m ² /h 2. leve-moderada 4-40mg/m ² /h 3. Rango nefrótico ≥ 40 mg/m ² /h

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición
Tubulopatía	Dependiente	Cuantitativa Continua	Trastorno del túbulo proximal y de la función reguladora del túbulo distal	Clasificado de acuerdo a la valoración de nefrología	1 Acidosis tubular renal distal (tipo I) 2. Acidosis tubular renal próxima (tipo II) 3 Acidosis tubular renal mixta (tipo III) 4 Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV) 5 Acidosis tubular renal proximal completa (síndrome de Fanconi) 6 Acidosis renal tubular proximal incompleta (Enfermedad de Lowe)
Hipertensión arterial sistémica	Dependiente	Cuantitativa Continua	Los valores de presión arterial sistólica o diastólica mayor o igual de la percentila 95 correspondiente a la edad, sexo y talla, en tres o más ocasiones.	Cifras tensionales registradas en el expediente clínico de la última consulta de nefrología (Francisco de la Cerda Ojeda, Carlos Herrero Hernando. Hipertensión arterial en niños y adolescentes, Protoc diagn ter pediatr.2014; 1:171-89)	PA normal: PAS y PAD <P90. • PA normal-alta: PAS y/o PAD ≥P90 pero <P95 (en adolescentes también ≥120/80 mmHg, aunque estos valores estén por debajo del P90). • Hipertensión estadio 1: PAS y/o PAD ≥P95 y <P99 + 5 mmHg. • Hipertensión estadio 2: PAS y/o PAD >P99 + 5 mmHg.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

La Clínica de sobrevivientes de Cáncer inicio sus labores en septiembre del 2016 como una respuesta ante los lineamientos internacionales establecidos por la COG LTFU, como parte del tratamiento integral de estos pacientes. Las actividades realizadas son las siguientes:

Una vez que se decide la suspensión electiva del tratamiento con quimioterapia por su oncólogo, se inicia la vigilancia en consulta externa consignándose en el expediente clínico de la siguiente manera:

1. Primer año, en forma mensual, donde se realizan estudios de extensión cada 4 meses, vigilancia clínica o comorbilidades asociadas dependiendo del tipo de cáncer que haya cursado, así como tratamiento, el segundo año cada 2 meses la revisión clínica y así sucesivamente hasta cumplir 60 meses, con estudios de extensión en forma anual.
2. En este trabajo se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que acudieron a la consulta externa de vigilancia al cumplir los 60 meses que se integraron del primero de diciembre 2016 a diciembre 2017.
3. De manera particular para el presente estudio, se solicitaron los siguientes estudios de laboratorios: depuración de creatinina y medición de proteínas en orina de 24 horas, Toma de electrolitos séricos y urinarios.
4. Al contar con estudios de laboratorio, se envió a valoración a la consulta del servicio de Nefrología.
 - Se evaluó la función renal, midiendo la tasa de filtración glomerular con la formula: $U \times [V/P] \times 1.73/SC$; donde la U (mg/dl) es la concentración de creatinina en orina, V (ml/min) el volumen total de orina en ml dividido entre la duración del período de recogida en minutos; P mg/dl es la concentración de creatinina en plasma y SC (m²) es la superficie corporal. Se clasifico como enfermedad renal crónica según las guías de KDOQI.
 - La proteinuria se midió en orina de 24 horas, clasificándola según la sociedad Española de Nefrología como Fisiología, Proteinuria leve-moderada y en rangos nefróticos
 - Las cifras de tensión arterial se tomaron del expediente de la ultima nota de valoración del servicio de Nefrología; se percentiló la presión arterial sistólica y se clasificó como hipertensión arterial aquellas que se encontraron arriba de percentil 95 para la talla.
 - El diagnóstico de tubulopatía fue el emitido por el servicio de Nefrología, después de haber analizado los resultados de laboratorio de cada paciente.

Análisis estadístico

Fue de tipo descriptivo, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Las cualitativas se presentan como frecuencia simple y porcentaje; mientras que las cuantitativas los datos se presentan como promedio y valores mínimo y máximo.

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el artículo Núm. 17 este estudio se consideró sin riesgo ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Al ser un estudio sin riesgo no requirió de consentimiento informado.

Antes del inicio, el estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética con el número de registro: R-2017-3603-73.

RESULTADOS

Hasta el momento del cierre del estudio, contamos con 130 pacientes, se realizó exclusión de 3 pacientes por presentar segundas neoplasias y 37 pacientes por no contar con estudios de extensión completos para incluirse en el actual estudio. Se incluyeron 90 pacientes que cuentan con estudios complementarios completos para realizar la valoración de la función renal de forma integral.

En el análisis del estudio se encontró que los pacientes masculinos fueron los más frecuentes; correspondiendo al 57.7% (n=52) contra 42.3% (n=38) del sexo femenino. El promedio de edad al momento del estudio fue de 12 años 3 meses, con una variación de 5 años 4 meses hasta 26 años. El lugar de procedencia con un 33.3% (n=30) es de la Ciudad de México; seguida del Estado de México y Guerrero (Cuadro 1).

Mientras que el tiempo de vigilancia después de haber terminado tratamiento oncológico osciló entre 5 años y 9 años 11 meses, con un promedio de 7 años 2 meses. Con respecto a la evaluación del estado nutricional (cuadro 1), se encontró normal un 93.4% (n=84) de los pacientes, 3.3% con sobrepeso y 3.3% correspondían a la categoría de emaciado.

En cuanto a la ocupación el 97.7% (n=88) actualmente son estudiantes.

CUADRO 1. Característica generales de los pacientes sobrevivientes de cáncer (n=90)

	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Sexo		
Masculino	52	57.7
Femenino	38	42.3
Grupo etario		
Preescolar	2	2.2
Escolar	58	64.4
Adolescentes	30	33.3
Procedencia		
Ciudad de México	30	33.3
Estado de México	13	14.6
Guerrero	10	11.1
Querétaro	9	10
Morelos	8	8.9
Veracruz	6	6.6
Oaxaca	5	5.6

Puebla	3	3.3
Hidalgo	2	2.2
Tabasco	2	2.2
Guanajuato	1	1.1
San Luis Potosí	1	1.1
Tiempo de seguimiento:		
Promedio: 7 a 2 m	Mínimo: 5 años	Máximo 9 a 11 m
IMC	Mínimo 12.6	Máximo 35.7
Estado nutricional IMC (OMS)		
Sobrepeso (>2DE)	3	3.3
Normal (+/-2DE)	84	93.4
Emaciado (<2DE)	3	3.3
IMC: índice de masa corporal. OMS: Organización Mundial de la Salud; DE: Desviación estándar.		

En nuestro estudio, por tipo de cáncer, los tumores de sistema nervioso central (SNC) fueron los más frecuentes con 25.5% que corresponden 23 pacientes; seguidos de tumor de Wilms con 21.1% y linfoma con 15.5%; otros diagnósticos incluidos fueron tumores hepáticos, germinales, óseos, neuroblastoma, retinoblastoma, sarcomas e histiocitosis. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Tipo de neoplasia de los pacientes sobrevivientes de cáncer (N=90)	
	<i>n</i> (%)
SNC	25 (27.7)
Tumor de Wilms	15 (16.6)
Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin)	14 (15.5)
Retinoblastoma	9 (10)
Tumores germinales	9 (10)
Sarcomas	6 (6.7)
Histiocitosis	4 (4.5)
Neuroblastoma	3 (3.3)
Osteosarcoma	3 (3.3)
Hepatoblastoma	2 (2.4)

En el cuadro 3, se enumeran los esquemas de quimioterapia que fueron utilizados durante el tratamiento. El más frecuente fue el esquema ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) con un porcentaje de 44.5%, que corresponden a 40 paciente; este esquema contiene dos de los medicamentos reportados con mayor nefrotoxicidad a corto y largo plazo.

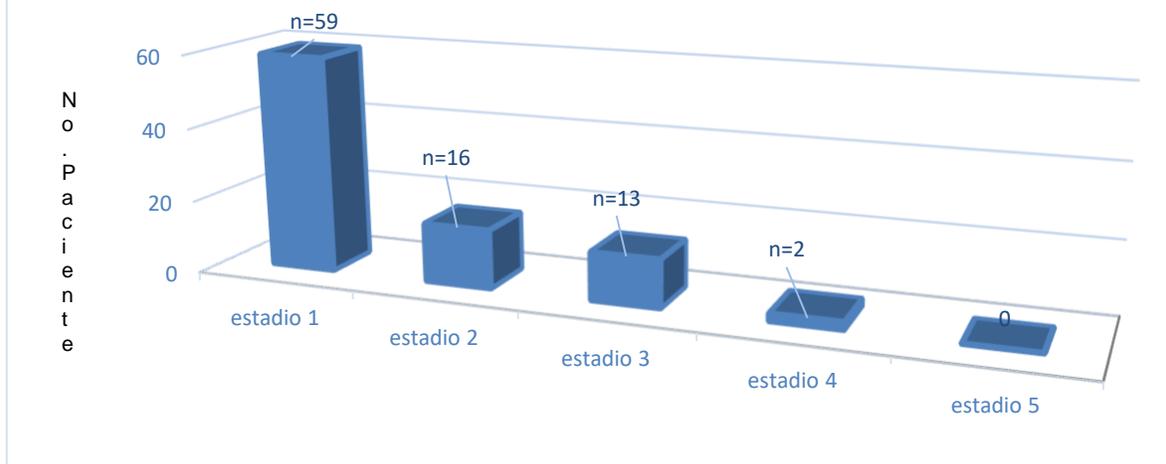
Cuadro 3. Esquema de quimioterapia utilizado (N=90)		
	Frecuencia	Porcentaje
ICE	40	44.5
VCR/CARBO	7	7.8
PEB	7	7.8
TOTAL XIII	7	7.8
DD4	6	6.6
COG NEUROBLASTOMA	4	4.4
SOCIEDAD DEL HISTIOCITO	4	4.4
EVBD	4	4.4
CISCA	2	2.2
IRS IV	2	2.2
BLEO/CHOP	2	2.2
COG EWING	2	2.2
CDDP/5FU	2	2.2
EI	1	1.2

Efectos renales tardíos

Cabe señalar que, al inicio del estudio, del total de pacientes incluidos en 20 ya se sabía que tenía alguna alteración renal, la cual se detectó mientras se encontraban aún en tratamiento oncológico. De estos 20 pacientes, 16 tenían proteinuria, 16 con algún grado de enfermedad renal crónica (ERC) y tres con tubulopatía. Todos estaban recibiendo tratamiento farmacológico para control de las mismas. A estos 20 pacientes, también se les tomaron los exámenes de laboratorio, igual que al resto.

En este estudio se encontró que el 65.5% (n=59) de los pacientes se encontraban con función renal normal considerando una TFG mayor a 90 ml/min/1.73m²; 18% en estadio 2, 15% en estadio 3 y 1.5% en estadio 4. No se encontraron pacientes en estadio 5, por lo cual ningún paciente está con tratamiento de sustitución renal hasta el momento (Figura 1).

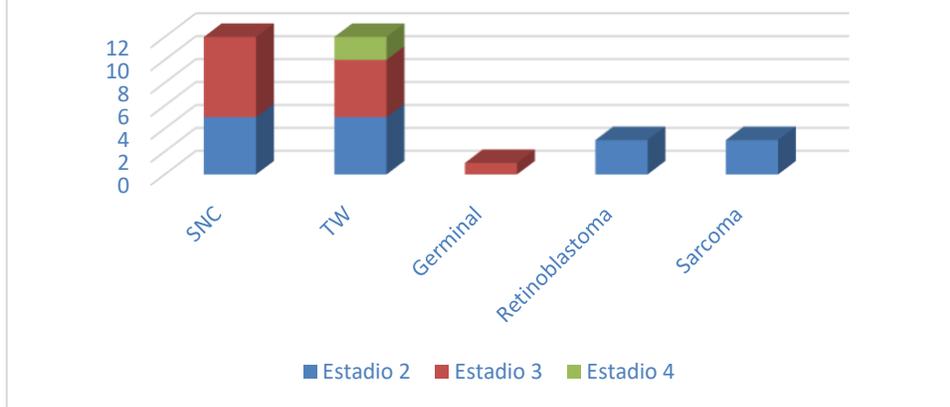
Figura 1. Evaluación de la función renal por TFG por aclaramiento de creatinina



En la Figura 2, se muestra el total de pacientes (n=31) que tienen algún grado de afección en la tasa de filtración glomerular (menor a 90ml/min/1.73m²SC) y por lo tanto ERC de acuerdo a las guías de KDOQI. De los cuales los más afectados fueron los pacientes con tumores del SNC en 38.7% (n=12) y los pacientes con Tumor de Wilms en 38.7% (n=12%).

Tomando en cuenta que se tiene registro de 25 pacientes con antecedente de tumor del SNC de los cuales 12 tienen enfermedad renal crónica (ERC), correspondiendo al 48% del total y 15 pacientes con antecedente de tumor de wilms de los cuales 12 tienen actualmente diagnóstico de ERC correspondiendo al 80% del total; estos últimos también fueron sometidos a nefrectomía unilateral, teniendo así mayor riesgo de desarrollar alteraciones en la función renal. Otros tumores incluidos se encuentra el retinoblastoma con 33.3% afectados, sarcomas en 50% y los tumores germinales en 11.1%.

Figura 2. Pacientes con alteración en la TFG (n=31)



Otras complicaciones a nivel renal reportadas en la literatura se encuentran la presencia de proteinuria e hipertensión arterial. En el cuadro 4, se muestra de forma general el número y porcentaje de pacientes que presentan complicaciones a dichos niveles, secundario al uso de medicamentos nefrotóxicos.

En la evaluación de proteinúria se obtuvo como resultado únicamente con la presencia de proteinúria en rangos de leve-moderada en 21 pacientes, sin llegar a rangos nefróticos; con una máxima observada de 18.86 mg/m²/hora; el resto de los pacientes se encontraron dentro de rangos fisiológicos. (Cuadro 4)

Se observó que los pacientes mayormente afectados por esta entidad; se encuentran los que tienen antecedente de tumor de Wilms con 47.6%; que corresponden al 11.1% del total de los pacientes incluidos en el estudio. Seguido de los pacientes con tumores de SNC con 23.8%. Algunos de los pacientes se encontraba en tratamiento con IECA, el cual no se suspendió para toma del control de la muestra; lo cual puede modificar el resultado. Actualmente todos los pacientes se encuentran con tratamiento a base de IECA; en seguimiento por nefrología.

Se diagnosticó un paciente con hipertensión arterial con antecedente de Tumor de Wilms. Se encontró con cifras tensionales arriba de la P95 y se inició tratamiento con losartán por nefrología. Los otros 89 pacientes se encuentran con cifras tensionales dentro de rangos normales para la talla, oscilando entre la percentila 5 a la 95 (Cuadro 4).

Cuadro 4. Complicaciones renales en los pacientes sobrevivientes de cáncer. (N=90)		
Proteinuria mg/m2/hora	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Fisiológica: 0-4	69	76.6
Leve- moderada: 4-40	21	23.4
Rango nefrótico: 40	0	0
Cifras TAS		
P < 5	0	0
P 5-50	48	53.3
P 50-75	39	43.3
P 75-95	2	2.3
P > 95	1	1.1
Mg: miligramos; M2: metro cuadrado; TAS: tensión arterial sistólica; P: percentil		

Se encontraron seis pacientes con presencia de tubulopatía, cuatro con tulopatía renal distal y dos con síndrome de Fanconi, clasificados con dichos diagnósticos por el servicio Nefrología. Actualmente en tratamiento de sustitución oral. Se observó que los 6 pacientes tenían como común denominador el antecedente de uso de quimioterapia con platino (Cuadro 5).

Cuadro 5. Pacientes sobrevivientes de cáncer con tubulopatía				
Paciente	Tubulopatía	Tratamiento actual	Diagnóstico	Qumioterapia
1	Tubulopatía renal distal	Óxido de magnesio	Osteosarcoma	Cisplatino
2	Síndrome de Fanconi	Bicarbonato de sodio/ Carbonato cálcico/ ácido fólico	Tumor de Wilms	ICE (carbopaltino, ifosfamida, etoposido)
3	Tubulopatía renal distal	Bicarbonato de sodio/ Fosfato de potasio	Tumor de Wilms	ICE
4	Síndrome de Fanconi	Fosfato de potasio, Bicarbonato de sodio, sulfato ferroso.	Tumor de Wilms	ICE
5	Tubulopatía renal distal	Bicarbonato de sodio/ Carbonato calcico	Germinona de glándula pineal	ICE
6	Tubulopatía renal distal	Bicarbonato de sodio	Astrocitoma de alto grado	ICE

En el cuadro 6, se reporta el total de los pacientes con complicaciones renales, secundaria al tratamiento oncológico de acuerdo con sus diagnósticos; siendo el más afectado en 93.% los de tumor de Wilms, seguido de los osteosarcomas con 66.6%, los tumores de SNC en 56%, sarcomas 50% y otros fueron retinoblastoma linfomas e histiocitosis.

Cuadro 6. Complicaciones renales en los pacientes sobrevivientes de cáncer. (N=90)						
	n	↓ TFG	Proteinuria	Tubulopatía	Hipertensión arterial	Total afectados
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Tumores SNC	25	12 (48)	5 (20)	2 (8)		14 (56)
Tumor Wilms	15	12 (80)	10 (66.6)	3 (20)	1 (6.6)*	14 (93.3)
Linfomas	14		1 (7.1)			1 (7.1)
Retinoblastoma	9	3 (33.3)	2 (22.2)			3 (33.3)
Tumores germinales	9	1 (11.1)				1 (11.1)
Sarcomas	6	3 (50)				3 (50)
Histiocitosis	4		1 (25)			1 (25)
Osteosarcoma	3		2 (66.6)	1 (33.3)		2 (66.6)

SNC: Sistema Nervioso Central; TFG: Tasa de Filtración Glomerular

En el Cuadro 7 se enumeran las complicaciones con relación al esquema de quimioterapia que se utilizó durante el tratamiento del cáncer. Se observa con mayor afección a los que utilizaron esquema ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) con 33 pacientes que corresponden al 36.6% del total de los pacientes que fueron estudiados; algunos cuentan con 2 o más entidades patológicas.

Cuadro 7. Complicaciones renales según los esquemas de quimioterapia utilizados en los pacientes sobrevivientes de cáncer							
Esquema quimioterapia	n	Diagnóstico cáncer	↓ TFG	Proteinuria	Tubulopatía	HAS	Total afectados
		<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Ifosfamida Carboplatino Etopósido	40	Tumor Wilms Tumor SNC Osteosarcoma Sarcomas	27 (67.5)	17 (42.5)	6 (15)	1 (2.5)	33 (82.5)
Vincristina Metotrexate Ciclofosfamida	14	Linfomas	-	1	-	-	1 (7.1)
Vincristina Carboplatino	9	Retinoblastoma	3	2	-	-	3 (33.3)
Cisplatino Etopósido Bleomicina	9	Tumores germinales	1	-	-	-	1 (11.1)
Vinblastina Etopósido Predinisona 6-Mercaptopurina	4	Histiocitosis	-	1	-	-	1 (25)

SNC: Sistema Nervioso Central; TFG: Tasa de Filtración Glomerular; HAS: hipertensión arterial sistémica.

Finalmente, en el Cuadro 8 se resume el número de pacientes con uno o más efecto renal tardío, de acuerdo con el momento de la detección. Como se observa, se detectó un número similar de casos a los previamente ya identificados, durante el proceso del tratamiento oncológico. Estos pacientes, después de la evaluación se les brindó tratamiento específico, a fin de evitar la progresión del daño renal.

Cuadro 8. Desglose de efecto renal, de acuerdo con momento de diagnóstico de efecto renal tardío (N = 39)		
	No. con diagnóstico reciente n = 19	No. con diagnóstico previo n = 20
Enfermedad renal crónica	15	16
Proteinuria	5	16
Tubulopatía	3	3
Hipertensión arterial	1	-

DISCUSIÓN

En las últimas 3 décadas se han observado un aumento en la supervivencia de los niños diagnosticados con cáncer, con una tasa de supervivencia a 5 años del 80%. Esto gracias al manejo multidisciplinario, sin embargo, el uso de medicamentos nefrotóxicos puede producir complicaciones que pueden no ser aparentes hasta años después. (2)

Las complicaciones relacionadas al tratamiento de cáncer pueden ser a cualquier nivel; cobrando mayor importancia las observadas a nivel renal, que pueden incluir presencia de daño renal crónico, tubulopatía, proteinuria e hipertensión arterial, pues pueden ser transitorias y algunas secuelas permanentes, requiriendo tratamientos de por vida, modificando así la calidad de vida.

Los medicamentos nefrotóxicos son la base de la mayoría de los esquemas de quimioterapia, entre los cuales se encuentran el carboplatino, ifosfamida, cisplatino y el metotrexato, por lo cual se requiere de un seguimiento estricto en todos los pacientes, realizando pruebas complementarias de laboratorio para su seguimiento; ya que en diferentes estudios realizados en otros centros a nivel mundial, se reportan complicaciones relacionadas al tratamiento hasta 30 años posteriores al término del mismo.

En nuestra unidad los pacientes ingresan a la clínica de sobrevivientes a los 60 meses de haber terminado el tratamiento de cáncer; hasta el momento se tiene un seguimiento una vez que se ha terminado el tratamiento de 60 meses como mínimo y máximo de 119 meses.

Los pacientes que presentaron tubulopatía en nuestro estudio fueron 6; 2 con diagnóstico de Síndrome de Fanconi, los cuales recibieron tratamiento por Tumor de Wilms y los 4 restantes con tubulopatía distal, 2 con diagnóstico de tumor de sistema nervioso central, 1 con osteosarcoma y 3 con tumor de Wilms; todos tienen en común que recibieron esquema de quimioterapia con ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido). De estos pacientes, 3 se diagnosticaron durante el seguimiento por la clínica de sobrevivientes; actualmente todos cuentan con tratamiento farmacológico y seguimiento por el servicio de nefrología. Sus últimos controles de electrolitos séricos y gasometrías se encuentran dentro de rangos normales para la edad. Nuestra unidad tiene una frecuencia de 6.6% de paciente con dicha entidad, siendo discretamente menor que en lo reportado en otros centros que va del 7-37% de los pacientes estudiados. (15,16, 19, 23)

Los pacientes con algún grado de enfermedad renal reportados en nuestra serie fueron 31, que corresponden al 34.4% del total de la población incluida. Del total de los pacientes con ERC, 51.6% tienen una TFG en estadio 2; 42% en estadio 3 y 6.4% en estadio 4. Ninguno en manejo sustitutivo de la función renal. Los más afectados con 38.7% (n=12) pacientes, son los que tienen diagnóstico de Tumor de Wilms y 38.7% (n=12) de tumor de sistema nervioso central. Con esta alteración se realizó diagnóstico durante el seguimiento en la clínica de sobrevivientes en 8 pacientes que se encuentran en estadio 2 de la enfermedad y 7 en estadio 3. Los otros 16 pacientes con ERC su

diagnóstico se realizó durante el período que recibieron quimioterapia. En un estudio realizado por la UKSSCG en 123 paciente se reporta 40% de los pacientes con disminución de la TFG; en otro estudio de 63 paciente, se reportan 11% con TFG por debajo de 60ml/min/1.73, por lo que la frecuencia en nuestro centro es similar a la reportada en la literatura mundial. (19,23)

Se detectó en un paciente con antecedente de tumor de Wilms, cifras tensionales por arriba de la P95, durante la consulta de seguimiento de sobrevivientes; se envió a valoración de nefrología donde se realizó el diagnóstico de hipertensión arterial y se inició tratamiento con Losartan; actualmente con buen control. En un estudio realizado por Knijnenburg en 1442 sobrevivientes de cáncer se reportan 28% de los pacientes con hipertensión arterial, nuestro centro tiene una frecuencia de 1.1%, poco comparable con otros estudios, ya que el diseño es prospectivo y con mediciones estandarizadas, así como el número de pacientes. (16)

En cuanto a la proteinuria, se reportan 21 pacientes de 90 con dicha afección, que corresponden 23.3%. los cuales se encuentran en rangos de proteinuria leve-moderada (4-40mgm2hr), ninguno en rangos nefróticos, sin embargo, los pacientes que previamente contaban con dicho diagnóstico no se suspendió el tratamiento para la toma de laboratorios, lo cual pudo modificar los resultados; todos los pacientes tienen en común haber recibido tratamiento con algún alquilante. Se realizó diagnóstico de primera vez en 5 pacientes en la clínica de sobrevivientes; actualmente se encuentran en tratamiento con IECA en seguimiento por nefrología. Los más afectados con 47.6% (n=10) fueron los pacientes con tumor de Wilms, seguido de tumores de SNC con 23.8% (n=5) pacientes; otros diagnósticos fueron retinoblastoma, osteosarcoma, linfomas e histiocitosis. La frecuencia reportada en la literatura mundial varía entre 5-14.5% de las series de pacientes sobrevivientes estudiados; en nuestra unidad se reporta una frecuencia mayor, hasta 23.3%, probablemente relacionada a las asociaciones de medicamentos utilizados durante el tratamiento del cáncer. (16,17,19)

Los pacientes más afectados con alguna complicación renal secundaria al tratamiento del cáncer son los que tienen antecedente de tumor de Wilms, según la literatura estos pacientes tienen algún grado de daño renal en un 30% (20). En nuestra serie hasta el 93.3% de los pacientes con dicho diagnóstico tienen algún grado de daño a nivel renal; incluyendo la enfermedad renal crónica presente en 80% (n=12) de los pacientes, tubulopatía (síndrome de Fanconi y tubulopatía distal) en 20% (n=3) pacientes, hipertensión arterial en 6.6% (n=1) y proteinuria en 66.6% (n=10) pacientes. La mayoría de los pacientes con 2 o más entidades patológicas. Esto se debe a la asociación de los medicamentos nefrotóxicos usados durante el tratamiento (ifosfamida y carboplatino) y la nefrectomía unilateral que se les realizó al 100% de los pacientes con dicho diagnóstico.

Otros de los pacientes con mayor porcentaje de complicaciones renales fueron los que cuentan con antecedente de osteosarcoma; 2 de los 3 pacientes tienen alteraciones; y uno de ellos con 2 entidades patológicas; se encuentra relacionado a la dosis y duración del tratamiento con ifosfamida y carboplatino, el cual es mayor que en otros tumores.

En los pacientes con antecedente de tumores del sistema nervioso central, se encontró con alteración al 50%; con mayor frecuencia se detectó algún grado de enfermedad renal crónica en 45% de los pacientes; seguida con 20% de los pacientes con proteinuria.; ningún paciente se reporta con presencia de hipertensión arterial y 2 pacientes se encuentran con tubulopatía distal.

Se ha reportado que el tratamiento con esquema ICE son de los medicamentos que causan mayor alteración a nivel renal en un 30-100% durante el tiempo de administración, sin embargo, en la mayoría de los pacientes el efecto es reversible al término del tratamiento. (23).

El esquema de quimioterapia más utilizado, en 44.4% de los pacientes fue con ifosfamida, carboplatino y etopósido. Incluyendo 2 de los fármacos con más efectos a nivel renal. Se utilizó dicho esquema en 33 de los 39 pacientes que presentaron alguna alteración a nivel renal.

A medida que más niños sobreviven al cáncer, los costos físicos y emocionales de la terapia duradera contra el cáncer adquieren cada vez más importancia. Aunque ahora se espera que la mayoría de los pacientes diagnosticados de cáncer infantil sobrevivan, siguen teniendo riesgo de recaída, segundas neoplasias malignas, disfunción orgánica y un impacto psicológico negativo. El riesgo individual es variable y depende de múltiples factores, incluidos el tipo y el lugar del cáncer, la terapia utilizada y la constitución del individuo. Es probable que los riesgos cambien a medida que aprendamos más sobre los efectos específicos a largo plazo de la terapia contra el cáncer, desarrollemos terapias más refinadas y específicas, y desarrollemos y apliquemos estrategias preventivas más efectivas o intervenciones terapéuticas. (3)

Existe múltiples debilidades en el estudio; ya que la clínica de sobreviviente tiene poco tiempo que se creó, el total de pacientes no son los que deberían de contar con seguimiento, hubo pérdidas por no contar con estudios complementarios completos, la información fue tomada del expediente, la toma de presión no fue de forma estandarizada.

Las fortalezas del estudio son que se realizó diagnóstico de primera vez de algunas de las alteraciones a nivel renal en 19 pacientes; así mismo da pauta para continuar con el estudio y ampliar el número de muestra.

CONCLUSIONES

- 1) En los pacientes sobrevivientes de cáncer la frecuencia aproximada de afección renal es de 43.3%; de los cuales se encuentran con enfermedad renal crónica el 34.4%, con proteinuria el 23.3%, con tubulopatía 6.6% y con hipertensión arterial en 1.1%
- 2) Existen pacientes que después de completar el tratamiento oncológico pueden presentar daño renal, por lo que deben tener vigilancia de este aspecto. En este estudio se detectaron 19 pacientes.
- 3) Por tipo de tumor, los pacientes con tumor de Wilms fueron quienes presentaron mayor frecuencia de daño renal (93.3%).
- 4) Como esquema de tratamiento, se observó que el ICE es el que con mayor frecuencia se encontró relacionado con las complicaciones renales en un 82.5.
- 5) Los pacientes sobrevivientes de cáncer deben tener un seguimiento de por vida para la prevención y diagnóstico temprano de las enfermedades renales, a fin de evitar posible progresión.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Rivera LR, Cárdenas CR, Olaya VA, Shalkow KJ, et al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. *An Med Mex* 2015;60(2):91-97.
- 2 Fajardo FA, González MG, Vázquez PA, AllendeLA, Fajardo YMS, Rendón MM. Cancer incidence and mortality in children in the Mexican Social Security Institute (1996-2013) *Salud Publica Mex* 2016;58(2) 1-9
- 3 Rongshou Zheng, Xiaoxia Peng, Hongmei Zeng, Siwei Zhang, Tianhui Chen, Huanmin Wang, Wanqing Chen. Incidence, mortality and survival of childhood cancer in China during 2000–2010 period: A population-based study. *El Sevier Cancer Letters* 363 (2015) 176–180.
- 4 Haupt R, et al. Current Perspective long term survivors of childhood cancer: Cure and care The Erice Statement the International Berlin-Frankfurt Study Group. Early and late toxicity educational committee (I-BFM-SG- ELTEC) *European Journal Of cancer* 2007;43:1778-1780.
- 5 Robisson LL, Armstrong GT, Boice JD, et al. The Childhood Cancer Study: a national cancer institute-supported resource for outcome and intervention research. *J Clin Oncol* 2009;27:2308-2318.
- 6 Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al: Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1572-1582.
- 7 Maeda M. Late threatening issues. effects of childhood cancer: life-threatening issues. *J Nippon Med Sch* 2008; 12(6):320-4.
- 8 Knijnenburg SL, Mulder RL, Shouten-Van Meeteren AYN et al. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1-194.
- 9 Robison Leslie L, Armstrong Gregory T, Boice John D, Chow Eric J, Davies Stella M, et al. The Childhood Cancer Survivor Study: A National Cancer Institute–Supported Resource for Outcome and Intervention Research. *J Clin Oncol* 2009, 27:2308-2318.
- 10 Surafel Gebreselassie , *Supportive Oncology: Chemotherapy toxicities of the kidney*, Ed. Elsevier 2011, pg. 44-48
- 11 Guignard, J. Laboratory Investigations. In: Avner, ED.; H, W.; Niaudet, P., editors. *Pediatric Nephrology*. 5. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003. p. 399-424
- 12 Foreman, JW. Cystinosis and Fanconi syndrome. In: Avner, ED.; Harmon, WE.; Niaudet, P., editors. *Pediatric Nephrology*. 5. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 789-806
- 13 Brewer, E. Evaluation of hypertension in childhood diseases. In: Avner, ED.; H, W.; Niaudet, P., editors. *Pediatric Nephrology*. 5. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003. p. 1180-1197.
- 14 Knijnenburg SL, Jaspers MW, Van der Pal HJ, et al. Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clin J Am Soc Nephrol.* 20127(9):1416-27.
- 15 O Sullivan D. Late effects of chemotherapeutic agents on renal function in childhood cancer survivors: a review of the literature. *Ir J Med Sci* 2017 2;186(1):49-55.

- 16 Prasad VK, Lewis J, Aparicio SR, et al. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. *Medical and pediatric oncology*. 1996; 27(3):149–155
- 17 Oberlin O, Fawaz O, Rey A, et al. Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *2009 J Clin Oncol* 27 (32): 5350-5.
- 18 Skinner R. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Medical and pediatric oncology*. 2003; 41(3):190–197
- 19 Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *British journal of cancer*. 2000; 82(10):1636–1645
- 20 Suarez A, McDowell H, Niaudet P, et al. Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an International Society of Pediatric Oncology report. *J Clin Oncol*. 1991; 9(12):2177–2182
- 21 Foreman, JW. Cystinosis and Fanconi syndrome. In: Avner, ED.; Harmon, WE.; Niaudet, P., editors. *Pediatric Nephrology*. 5. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 789-806.
- 22 Womer RB, Pritchard J, Barratt TM. Renal toxicity of cisplatin in children. *J Pediatr*. 1985; 106(4): 659–663.
- 23 Skinner R, Parry A, Price L et al. Persistent nephrotoxicity during 10-year follow-up after cisplatin or carboplatin treatment in childhood: relevance of age and dose as risk factors. *Eur J Cancer* 2009 45(18):3213-9.
- 24 Hempel L, Misselwitz J, Fleck C, et al. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Medical and pediatric oncology*. 2003; 40(6):348–354.
- 25 Paulino AC, Wen BC, Brown CK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 46(5):1239–1246.
- 26 Schell M, Cochat P, Hadj-Aissa A, et al. Renal function following unilateral nephrectomy for neuroblastoma and Wilms' tumour. *Pediatr Nephrol*. 1995; 9(5):579–582.
- 27 de Graaf SS, van Gent H, Reitsma-Bierens WC, et al. Renal function after unilateral nephrectomy for Wilms' tumour: the influence of radiation therapy. *Eur J Cancer*. 1996; 32A(3):465–469
- 28 Anna Jenkins, Late effects of chemotherapy for childhood cancer. *Paediatrics and child health* 23:12
- 29 Anushree C. Shirali and Mark A. Perazella, Tubulointerstitial Injury Associated With Chemotherapeutic Agents, *Advances in Chronic Kidney Disease*, Vol 21, No 1 (January), 2014: pp 56-63
- 30 Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, Adolescent, and young adult cancers. Version 3. Arcadia CA: Children's Oncology Group; 2008

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ITEM	ACTIVIDAD	1	2	3	4	5
		ABRIL 2018	MAYO 2018	JUNIO 2018	NOVIEMBRE 2018	MAYO 2019
1	Delimitación del tema. Recolección y selección bibliográfica	X	X			
2	Elaboración del protocolo	X	X			
3	Envío a Comité Local de Investigación			X		
4	Recolección de los datos y análisis			X	X	
5	Análisis de resultados				X	
6	Informe y elaboración de tesis				X	X
7	Presentación de tesis					X

Nombre			
Afiliación			
Edad			
Diagnóstico Histopatológico			
Estado nutricional IMC			
Localización de tumor			
Quimioterapia			
Tiempo de iniciado el tratamiento			
Enfermedad renal reconocida despues del diagnostico de cáncer			
Tiempo de diagnostico de la enfermedad renal			
Tubulopatía			
Tasa de filtración glomerular			
Albuminuria	Si	No	
Hipofosfatemia			
Hipokalemia			
Hipomagnesemia			
Hipertensión			
Radioterapia			
Nefrectomia			
Metotrexate			
Ifosfamida			
Cisplatino			
Carboplatino			

Anexo 1 GUÍAS DE SEGUIMIENTO PARA MEDICAMENTOS NEFROTOXICOS. COG LTFU.

Fármaco	Potenciales efectos tardíos	Factores de riesgo	Factores de riesgo altos	Futuras consideraciones/ consecuencias en la salud
Ifosfamida	<p>Toxicidad renal</p> <p>Toxicidad glomerular (disminución de la TFG)</p> <p>Toxicidad tubular (Acidosis renal tubular, hipofosfatemia, hipokalemia, hipomagnesemia, síndrome de fanconi, raquitismo)</p>	<p>Factores del huésped</p> <p>Riñón único</p> <p>Menor edad en el tratamiento</p> <p>Factores del tratamiento</p> <p>Dosis acumulada altas</p> <p>Combinación con otros fármacos nefrotóxicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatino - Carboplatino - Aminoglicosidos - Anfotericina - Metotrexate - Radiación renal <p>Condiciones médicas</p> <p>Infiltración tumoral en riñón</p> <p>Daño renal preexistente</p> <p>Nefrectomía</p>	<p>Factores del huésped</p> <p>Edad menor a 5 años durante el tratamiento</p> <p>Factores del tratamiento</p> <p>Dosis de ifosfamida >60mg/m²</p> <p>Radiación renal dosis > 15Gy</p>	<p>1) Complementación con electrolitos en pacientes que persistan con pérdidas de electrolitos</p> <p>2) Seguimiento en la consulta de nefrología los paciente con hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal progresiva</p>

Carboplatino Cisplatino	Toxicidad renal Lesión glomerular Lesión tubular Insuficiencia renal	Factores del huésped Riñón único Factores del tratamiento Combinación con otros fármacos nefrotóxicos <ul style="list-style-type: none">- Ifosfamida- AminoglucoSIDOS- Anfotericina- Metotrexate- Radiación renal Condición medica Diabetes mellitus Hipertensión Nefrectomía	Factores del tratamiento Dosis del cisplatino >200mg/m2 Radiación renal dosis > 15Gy	1)En pacientes con pérdida de electrolitos por disfunción tubular, educarlos que los niveles bajos de magnesio favorecen la aterosclerosis coronaria. 2)Complementación con electrolitos en pacientes que persistan con perdidas de electrolitos 3)Seguimiento en la consulta de nefrología de los pacientes con hipertensión, proteinúria o insuficiencia renal progresiva
Metotrexate	Toxicidad renal Predominio de toxicidades agudas	Factores del huésped Riñón único Factores del tratamiento Combinación con otros fármacos nefrotóxicos <ul style="list-style-type: none">- Cisplatino/ carboplatino- Ifosfamida- AminoglucoSIDOS- Anfotericina- Inmunosupresores- Radiación renal	Factores del tratamiento Tratamiento antes de 1970	1)Seguimiento en la consulta de nefrología los paciente con hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal progresiva
Radiación	Toxicidad renal Insuficiencia renal	Factores del huésped Riñón único	Factores del tratamiento	1)Seguimiento en la consulta de nefrología los paciente con

<p>Todo abdomen</p> <p>Todo el campo superior abdominal</p> <p>Radiación corporal total</p>	<p>Hipertensión</p>	<p>Tumor de Wilms bilateral</p> <p>Factores del tratamiento</p> <p>Radiación dosis >10Gy</p> <p>TBI combinada con radiación renal</p> <p>Combinación con otros fármacos nefrotóxicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatino - Carboplatino - Ifosfamida - AminoglucoSIDOS - Anfotericina - Inmunosupresores <p>Condición medica</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Hipertensión</p> <p>Nefrectomía</p>	<p>Radiación dosis >10Gy</p> <p>TBI >6Gy en fracción única</p> <p>TBI >12 Gy fraccionada</p>	<p>hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal progresiva</p>
<p>Nefrectomía</p>	<p>Toxicidad renal</p> <p>Insuficiencia renal</p> <p>Hipertensión</p> <p>Proteinuria</p> <p>Hidrocele (solo hombres)</p>	<p>Factores del tratamiento</p> <p>Combinación con otros fármacos nefrotóxicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatino - Carboplatino - Ifosfamida - AminoglucoSIDOS - Anfotericina - Inmunosupresores - Metotrexate - Radiación renal 		<p>1) Discutir deportes de contacto, seguridad en bicicleta y el uso adecuado de los cinturones de seguridad (es decir, usar los cinturones alrededor de las caderas). Precaución con el uso de AINE.</p> <p>2) Seguimiento en la consulta de nefrología de los pacientes con hipertensión, proteinuria o insuficiencia renal progresiva</p>

