



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO
LICEAGA



**NEFROTOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES SUPERVIVIENTES
DE CÁNCER INFANTIL**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

LUIS ALFREDO REYNOSO VALVERDE

TUTOR DE TESIS:

DR. DANIEL ORTIZ MORALES

ADSCRITO AL SERVICIO DE PEDIATRÍA- ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL
DE MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



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.



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.

Si lo sueñas hoy, hazlo realidad mañana

Anónimo

AGRADECIMIENTOS

A Dios por concederme estar vivo, la dicha y bendición de alcanzar este momento.

A mi madre María Luisa por su inagotable esfuerzo para permitirme cumplir con cada una de mis metas, por siempre estar a mi lado y enseñarme que todo se puede alcanzar sin importar las adversidades. A mi padre Alfredo por mostrarme el camino en mis inicios en esta aventura. A mi hermana Fanny por cada sacrificio que ella ha realizado hasta ahora con tal de verme cumplir mis sueños.

A mi Tío Saúl por siempre aconsejarme, motivarme, apoyarme y nunca dejarme caer; por ser mi más grande maestro, y mi más grande ejemplo a seguir.

Al resto de mi familia por respaldarme, creer en mí y enseñarme que se debe insistir, persistir, resistir y jamás desistir en la obtención de una meta.

A la licenciada Ángeles González Gamio por brindarme su apoyo y ser pilar fundamental en la obtención de esta meta.

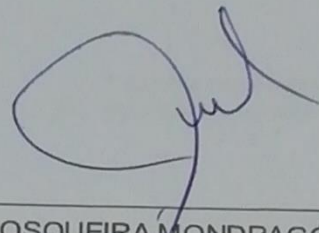
A las amistades que encontré en esta aventura, porque caminaron conmigo, y me enseñaron que siempre se debe sonreír a pesar de las adversidades.

A los doctores Daniel Ortiz Morales, Iris Yael Gallardo Gallardo, Rossana Huerta Albarrán, por guiarme en este camino académico, brindarme su apoyo, conocimientos y paciencia para la conclusión de este proyecto.

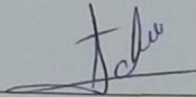
A Ceci, Yalam, Gali y al resto de los pacientes que tuve la dicha de conocer, agradezco infinitamente su cariño, confianza, su compañía y sobre todo la oportunidad de aprender con ellos.

Al servicio de Pediatría del Hospital General de México que me ha permitido ser parte de él y formar un gran equipo que se ha convertido en mi segunda familia.

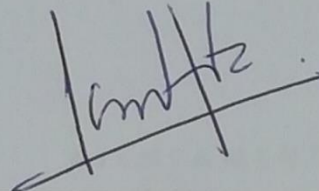
Finalmente, a mi amado Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, mi segundo hogar, agradezco la oportunidad de formarme académicamente en sus aulas, con sus pacientes y sus profesores.



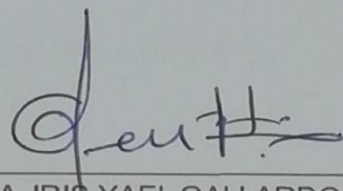
DR. CARLOS FERNANDO MOSQUEIRA MONDRAGÓN
JEFE DE SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA



DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JIMÉNEZ
COORDINADORA DE ENSEÑANZA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA



DR. DANIEL ORTIZ MORALES
TUTOR DE TESIS
ADSCRITO AL SERVICIO DE PEDIATRÍA-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA



DRA. IRIS YAEL GALLARDO GALLARDO
TUTOR DE TESIS
ADSCRITA AL SERVICIO DE PEDIATRÍA-ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

ÍNDICE

Resumen.....	07
1.- Antecedentes.....	09
2.- Planteamiento del problema.....	11
3.- Justificación.....	12
4.- Hipótesis.....	12
5.- Objetivos.....	12
5.1. Objetivo general.....	12
5.2 Objetivos secundarios.....	12
6.- Metodología.....	13
6.1 Tipo y diseño de estudio.....	13
6.2 Población.....	13
6.3 Tamaño de muestra.....	13
6.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	14
6.5 Definición de las variables.....	14
6.6 Descripción de la obtención de la información y metodología requerida.....	18
6.7 Flujograma.....	19
6.8 Análisis estadístico.....	20
7.- Cronograma de actividades.....	20
8.- Aspectos éticos y de bioseguridad.....	20
9.- Relevancias y expectativas.....	21
10.- Recursos disponibles.....	21
11.- Recursos necesarios.....	21
12.- Resultados.....	22
13.- Discusión.....	33
14.- Conclusiones.....	34
15.- Referencias bibliográficas.....	35
16.- Anexos.....	37

Of. No. DECS/JPO-895-2021

Ciudad de México a 19 de agosto del 2021

DR. Luis Alfredo Reynoso Valverde
Servicio de Pediatría
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: "NEFROTOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL", (592-375/21) como:

APROBADO (con cambios sugeridos)

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-895-2021

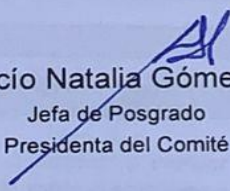
En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Natalia Gómez López

Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr

DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cuauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3821
Con +52 (55) 2789 2000



NEFROTOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL

RESUMEN

ANTECEDENTES: El cáncer es la principal causa de muerte infantil; una complicación tardía de los fármacos citotóxicos es nefrotoxicidad, principalmente: cisplatino en 10-30%, ifosfamida en 60-80% y metotrexate en 38.6%.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: El uso de medicamentos quimioterapéuticos como cisplatino, ifosfamida y metotrexate en el tratamiento de niños con cáncer ha incrementado la supervivencia; la dosis acumulada aumenta también incrementa la frecuencia de nefrotoxicidad aguda, crónica y tardía. En nuestra población se desconoce la frecuencia de nefrotoxicidad asociada su uso, especialmente en supervivientes de cáncer infantil. **JUSTIFICACIÓN:** Conocer la frecuencia de nefrotoxicidad en supervivientes al cáncer infantil asociados al uso de quimioterapia, permitirá ser la base para emplear estrategias de nefroprotección y disminuir su morbimortalidad.

OBJETIVOS: Describir la presencia de nefrotoxicidad en pacientes supervivientes de cáncer infantil tratados con quimioterapia; a los 6, 12, 24 y más de 24 meses de completar el tratamiento oncológico.

HIPOTESIS: Si al utilizar ifosfamida, cisplatino y metotrexate como parte del tratamiento oncológico pediátrico, entonces se encontrará una frecuencia de eventos de nefrotoxicidad mayor al 80% en los pacientes supervivientes de cáncer infantil. **METODOLOGÍA:** Estudio retrospectivo, observacional, analítico y longitudinal. Se revisarán los expedientes clínicos de 74 pacientes tratados en Oncología pediátrica del 2015 al 2020 que se encuentren en vigilancia y se incluirán aquellos que cubran los criterios de selección. **RESULTADOS:** Hasta el momento se han analizado un total de 15 casos, de los cuales el 66.7% fueron hombres y el 33.3% mujeres, teniendo como diagnóstico de base más común tumor de Wilms y tumor germinal, ambos presentándose en el 33.3% de los casos. Del total de casos que se analizan se encontró una edad mínima de 2 años y máxima de 19, con un promedio de 12.8 años al momento de la valoración. De los casos estudiados, la edad mínima de diagnóstico de cáncer fue al año y la máxima de 16 años, con promedio de edad al diagnóstico de 10.80. El tiempo mínimo de análisis de los casos fue de 6 meses posteriores al término del tratamiento y máximo de 59 meses, con una media de 19.33 meses. De los 15 casos, se encontró que, en 10 de ellos presentaron algún tipo de nefrotoxicidad durante el seguimiento una vez terminado el tratamiento, lo que representa el 66.6% del total de los casos.

CONCLUSIONES: De los 15 casos, se encontró que, en 10 de ellos presentaron algún tipo de nefrotoxicidad durante el seguimiento una vez terminado el tratamiento, lo que representa el 66.6% del total de los casos. Se ha encontrado relación estadísticamente significativa en nuestro estudio entre el uso de ifosfamida, independientemente de la dosis utilizada, y el desarrollo de nefrotoxicidad.

PALABRAS CLAVE: Nefrotoxicidad, quimioterapia, tubulopatía, sobrevivientes, cáncer infantil.

NEFROTOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL

1. ANTECEDENTES.

El cáncer es una de las principales causas de muerte infantil alrededor del mundo; sin embargo, la mayor parte de la población mundial no se encuentra cubierta por un sistema de vigilancia de cáncer, haciendo complicado estimar la incidencia de dicha enfermedad¹; The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017, reportó que el cáncer infantil representó la sexta principal causa de cáncer a nivel mundial y la novena principal causa de muerte infantil². El 80% de los niños que viven en países desarrollados sobreviven 5 años posteriores a su diagnóstico y cerca del 90% de niños con riesgo de desarrollar cáncer habita en países con escaso desarrollo, lo cual pudiera traducirse en una menor tasa de supervivencia posterior al diagnóstico³. No obstante, la cantidad de sobrevivientes sigue creciendo, aunque muchos de ellos tendrán un riesgo alto de morbilidad y mortalidad tardía, consecuencia del tratamiento empleado para la curación del cáncer.

Las complicaciones tardías pueden afectar a diversos órganos, dependiendo del tipo de tratamiento empleado y la cantidad de exposición a dicha terapéutica⁴. Algunos ejemplos de complicaciones asociadas al tratamiento antineoplásico son: ansiedad, depresión, pérdida de la audición, catarata, xeroftalmia, microdontia, pericarditis, enfermedad arterial coronaria, fibrosis, alteraciones en la pigmentación de la piel, neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, oclusión intestinal, insuficiencia renal, cistitis hemorrágica, disminución de la densidad mineral ósea, neuropatía periférica, infertilidad, deficiencia de la hormona del crecimiento, diabetes mellitus e infecciones crónicas⁴.

Entre los efectos secundarios más importantes como consecuencia del tratamiento antineoplásico se encuentra el deterioro de la función renal, la cual es provocada por el uso de medicamentos nefrotóxicos utilizados por su alta eficacia en tumores pediátricos (ver anexo 1). Existen varios factores que pueden incrementar el riesgo de toxicidad renal en el paciente: la toxicidad innata del medicamento, factores del hospedero como edad o daño renal preexistente y factores específicos relacionados al fármaco, como el tiempo prolongado de exposición, sinergia farmacológica, la capacidad de precipitarse y formar cristales a nivel tubular y citotoxicidad directa del fármaco utilizado⁵. Tan solo entre 2007 y 2014, la incidencia de lesión renal aguda incrementó de 16 a 52 casos por 1000 personas por año en pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia (ver anexo 2); la prevalencia de efectos renales adversos posterior al tratamiento con cisplatino, carboplatino, ifosfamida, radioterapia con afección a la región renal, nefrectomía o cualquier combinación de estos, osciló entre 0 y 84%^{6,7}. Los fármacos citotóxicos empleados en niños, que presentan mayor relación con nefrotoxicidad, son: cisplatino en un 10 a 30%, ifosfamida en el 60 a 80% y metotrexate en un 38.6%, por lo cual al tratarse

de los fármacos más usados y que frecuentemente causan toxicidad renal, se convertirán en centro de nuestro estudio. Por otra parte, hasta el 20% de los niños muestran evidencia de un daño glomerular crónico después de la realización de nefrectomía unilateral secundaria a neoplasia de origen renal.^{6,8}

En una revisión de la literatura realizada por O'Sullivan para identificar estudios que investigaran la disfunción renal en pacientes que fueron diagnosticados con cáncer infantil y tratados con agentes quimioterapéuticos potencialmente nefrotóxicos (ifosfamida, cisplatino y metotrexate); se reportó incidencia de nefrotoxicidad asociada a ifosfamida entre 1 al 50%, el manejo con cisplatino se asoció a hipomagnesemia entre el 7 y el 29% y finalmente la incidencia de disfunción renal posterior al empleo de metotrexate se informó como 1.8%⁹.

El cisplatino es un agente quimioterapéutico, es un agente alquilante derivado de sales de metales, inhibiendo la síntesis de ADN al producir enlaces cruzados dentro y entre las cadenas del ADN; 90% del cisplatino administrado se une de manera estrecha a las proteínas plasmáticas en las siguientes 2 horas posteriores a su administración y solo el platino libre podrá ejercer acción anticancerígena; se ha descrito que posee una vida media trifásica de 30, 60 minutos y hasta 24 horas. El mecanismo por el cual ocurre nefrotoxicidad asociado a cisplatino no ha sido claramente definido; sin embargo, se podría relacionar al acúmulo de metabolitos tóxicos del platino dentro de las células tubulares; la localización del daño tubular puede ser proximal, generando proteinuria o pérdida de fosfato y pérdida de sodio; por otra parte, si el daño es a nivel del túbulo distal, se puede encontrar pérdida de magnesio^{10,11}, esta hipomagnesemia es el trastorno electrolítico más frecuentemente asociado al uso de cisplatino. La alteración en la homeostasis del magnesio parece depender de la dosis acumulada administrada del fármaco, particularmente con una dosis acumulada de al menos 300mg/m² se puede evidenciar hipomagnesemia¹⁰; Como prevención para dicha nefrotoxicidad se ha descrito en la literatura que una buena hidratación pre y post exposición al fármaco es una adecuada estrategia, aunado al uso de manitol para mantener una uresis efectiva; pero no se ha descrito que alguna de las dos estrategias tenga mejores resultados sobre la otra^{12,13,14}.

La ifosfamida es un análogo de la ciclofosfamida y es un agente alquilante relacionado a las mostazas nitrogenadas, cuyo mecanismo de acción no ha sido claramente definido; su efecto citotóxico es principalmente a través de enlaces cruzados de ADN que son causados por la alquilación de la mostaza isofosforamida en las posiciones de Guanina N-7. La formación de dichos enlaces cruzados entre cadenas e intercatenarios en el ADN tiene como resultado la muerte celular⁵. Su mecanismo de nefrotoxicidad no ha sido suficientemente aclarado, considerando las diferencias en el metabolismo de la ciclofosfamida e ifosfamida, se sugiere que dicha nefrotoxicidad provocada por el segundo fármaco sea debida a la producción de altas cantidades de cloro acetaldehído, así como a la mayor concentración

de enzimas del citocromo P450 que son responsables del metabolismo de la ifosfamida y su captación a través del transportador OCT-2. Con dicha toxicidad se puede ver afectado cualquier segmento de la nefrona, de manera individual o inclusive hasta en combinación; sin embargo, el segmento más frecuentemente afectado es el túbulo proximal. La alteración en la reabsorción de fosfatos es una de las manifestaciones más comunes de la nefrotoxicidad por ifosfamida y representa una afectación grave a nivel tubular; así mismo resulta importante mencionar que el uso de este quimioterapéutico tiene una alta prevalencia de anormalidades renales de manera tardía^{5, 15}.

La medición de la relación entre la tasa máxima de reabsorción tubular renal de fosfatos y la tasa de filtración glomerular, es un parámetro útil para evaluar el riesgo de compromiso del metabolismo óseo (ver anexo 3 y 4). La medición de la afectación glomerular también se puede realizar mediante el empleo de medición de cistatina C sérica, no así la valoración de disfunción tubular mediante el uso de cistatina C urinaria, ya que no ofrece mejor información que el resto de los índices para valorar disfunción tubular^{5, 16}.

El metotrexate es un antagonista del ácido fólico, su mecanismo de acción consiste en inhibir la enzima dihidrofolato reductasa, teniendo como resultado final la inhibición de la síntesis de ADN. El mecanismo mediante el cual ocurre la nefrotoxicidad es debido a la precipitación del metotrexate, así como de sus metabolitos menos solubles (7-OH-Metotrexate y DAMPA) en el medio ácido de la orina, y se ve manifestado por incremento en los niveles de creatinina sérica y nitrógeno ureico. Para contrarrestar dicha toxicidad se emplea la hiperhidratación, alcalinización de la orina, rescates con ácido fólico y terapia de sustitución renal^{17, 18, 19,20}.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con las nuevas terapias multimodales se ha logrado una supervivencia a largo plazo de los niños con cáncer; sin embargo, se ha demostrado que gran parte de los pacientes sobrevivientes tienen secuelas a largo plazo derivado del tratamiento administrado, ya sea quirúrgico, con radioterapia y/o quimioterapia.

El uso de medicamentos quimioterapéuticos como cisplatino, ifosfamida y metotrexate en el tratamiento de los pacientes pediátricos con cáncer ha logrado incrementar la supervivencia; pero conforme la dosis acumulada aumenta también incrementa la frecuencia de nefrotoxicidad aguda, crónica y tardía, manifestada de diversas maneras. En nuestra población no se conoce la frecuencia de nefrotoxicidad asociada al uso de los fármacos anteriores, especialmente en supervivientes de cáncer

infantil, por lo que se pretende determinarla con el presente estudio, por medio de la determinación si los pacientes supervivientes tienen o no nefrotoxicidad y subdividirlos en grupos a los 6, 12, 24 y más de 24 meses.

3. JUSTIFICACIÓN:

La determinación de las secuelas renales posteriores al tratamiento del cáncer infantil servirá en primer lugar para conocer la frecuencia de estos padecimientos, que en nuestro medio no se encuentra descrita; además servirá para poder predecir cuáles son las diferentes manifestaciones renales relacionadas con los diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento oncológico, dar un seguimiento estrecho y diagnóstico oportuno en cuanto la atención de los pacientes y podrá sentar las bases en la prevención de estas complicaciones durante el tratamiento.

La nefrotoxicidad se ha asociado con mayor frecuencia al uso de ifosfamida, cisplatino y metotrexate, por lo cual, al tratarse de los quimioterápicos más frecuentemente asociados a dicha complicación, es preciso recabar información cuantitativa sobre las alteraciones renales manifestadas de manera secundaria al uso de dichos fármacos en pacientes pediátricos del servicio de Oncología supervivientes al cáncer, para identificar la nefrotoxicidad como evento adverso en casos futuros de pacientes que reciban manejo quimioterapéutico, poder emplear estrategias de nefroprotección de manera adecuada y disminuir su morbimortalidad.

4. HIPÓTESIS.

Si se utiliza ifosfamida, cisplatino y metotrexate como parte del tratamiento oncológico pediátrico, entonces se encontrará una frecuencia de eventos de nefrotoxicidad mayor al 80% en pacientes supervivientes de cáncer infantil, y esta nefrotoxicidad será mayor entre más tiempo pase a partir del inicio de vigilancia.

5. OBJETIVOS.

5.1 Objetivo general.

Describir la presencia de nefrotoxicidad en pacientes supervivientes de cáncer infantil que recibieron tratamiento con quimioterapia; a los 6, 12, 24 y más de 24 meses de completar el tratamiento oncológico.

5.2. Objetivos secundarios:

1. Describir los parámetros renales basales de los pacientes oncológicos tratados con quimioterapia.

2. Describir los parámetros renales a los 6,12, 24 y más de 24 meses de completar tratamiento oncológico, en pacientes tratados con quimioterapia.
3. Identificar los factores de riesgo en cuanto al tipo de cáncer, fármaco y dosis total acumulada (DTA) relacionada con la presencia de nefrotoxicidad.
4. Analizar los factores de riesgo en cuanto al tipo de cáncer, fármaco y dosis total acumulada (DTA) relacionada a nefrotoxicidad, para establecer estrategias de nefroprotección.

6. METODOLOGÍA.

6.1. Tipo y diseño de estudio:

Estudio retrospectivo, observacional, analítico y longitudinal.

6.2. Población.

Expedientes de pacientes supervivientes de cáncer infantil en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga de enero de 2015 a diciembre 2020.

6.3 Tamaño de muestra.

Según Ruggiero et.al.⁵, el 80% de los pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia a base de cisplatino e ifosfamida presentan nefrotoxicidad, de acuerdo con esto, el cálculo del tamaño muestral se basó en la fórmula para estimar una proporción, con un nivel de confianza de 95% y precisión del 5%:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

Donde $Z_{\alpha^2} = 1.96^2$, por una seguridad del 95%

p= proporción esperada de 0.80

q= 1-p, de 0.20

d= precisión, 0.05

Obteniendo un tamaño de muestra de 74 expedientes. Actualmente se encuentran en vigilancia alrededor de 60 pacientes que han recibido quimioterapia sistémica, por lo cual se incluirán a todos los pacientes al momento y se calculará la potencia estadística asumiendo un β del 80% y se realizará el análisis de los datos por grupo de medicamento.

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer antes de los 18 años de edad.
2. Expedientes de pacientes que hayan terminado el tratamiento con quimioterapia por lo menos seis meses antes de la inclusión del estudio en el Servicio de Pediatría del Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga de enero de 2015 a diciembre 2020.

Criterios de exclusión

1. Expedientes de pacientes con abandono de vigilancia, definido como pérdida de dos consultas consecutivas.
2. Expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de recaída o segunda neoplasia.

Criterios de eliminación: No aplica, al ser un estudio retrospectivo.

6.5 Definición de variables.

Variable independiente: Tipo de quimioterapéutico (uso de cisplatino, ifosfamida, metotrexate)

Variable dependiente: Nefrotoxicidad

Tabla de operacionalización de variables.

Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición	Codificación
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Cuantitativa discontinua	Años	No aplica
Año de término del tratamiento	Fecha en la que se concluyó con el tratamiento	Cuantitativa discontinua	Años	No aplica
Género	Fenotipo masculino o femenino de la persona.	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino/femenino	0: masculino 1: femenino
Tipo de cáncer	Característica histológica de malignidad dependiendo el tipo de célula de origen	Cualitativa nominal politómica	Leucemia Tumores sólidos	0= Leucemia 1 =Tumores sólidos
Uso de cisplatino	Utilización del agente alquilante basado en el platino usado en quimioterapia para el tratamiento de varios tipos de cáncer	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	0: Si 1: No
Uso de ifosfamida	Utilización del fármaco perteneciente al grupo de los agentes alquilantes, usado en el tratamiento de ciertas neoplasias.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	0: Si 1: No
Uso de metotrexate	Utilización de fármaco desarrollado como un análogo estructural del ácido fólico, bloquea la síntesis de purinas al inhibir numerosas enzimas regulatorias	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	0: Si 1: No
DTA ifosfamida	Cantidad total de ifosfamida administrada a un paciente en un tiempo determinado	Cuantitativa continua	mg/m ²	No aplica
DTA cisplatino	Cantidad total de cisplatino administrada a un paciente en un tiempo determinado	Cuantitativa continua	mg/m ²	No aplica
DTA metotrexate	Cantidad total de metotrexate administrada a	Cuantitativa continua	mg/m ²	No aplica

	un paciente en un tiempo determinado			
Enfermedad renal crónica durante el tratamiento	Pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular a lo largo de un tiempo variable, a veces incluso de años, expresada por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min/1,73 m ² o presencia de daño renal por al menos 3 meses durante el tratamiento contra el cáncer	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	0: Si 1: No
Enfermedad renal aguda durante el tratamiento	Disminución de la capacidad que tienen los riñones para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurados de horas a días, durante el tratamiento contra el cáncer.	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	0: Si 1: No
Peso	Masa de una persona	Cuantitativa continua	Kilogramos	No aplica
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza	Cuantitativa continua	Centímetros	No aplica
Tasa de filtración glomerular (GFR) estimada	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	Cuantitativa continua	ml/min/1.73 m ² SC	No aplica
Creatinina sérica	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante, y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina.	Cuantitativa continua	mg/dl	No aplica
Creatinina urinaria	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante, y que normalmente filtran los riñones y que es medida en orina.	Cuantitativa continua	mg/24h	No aplica

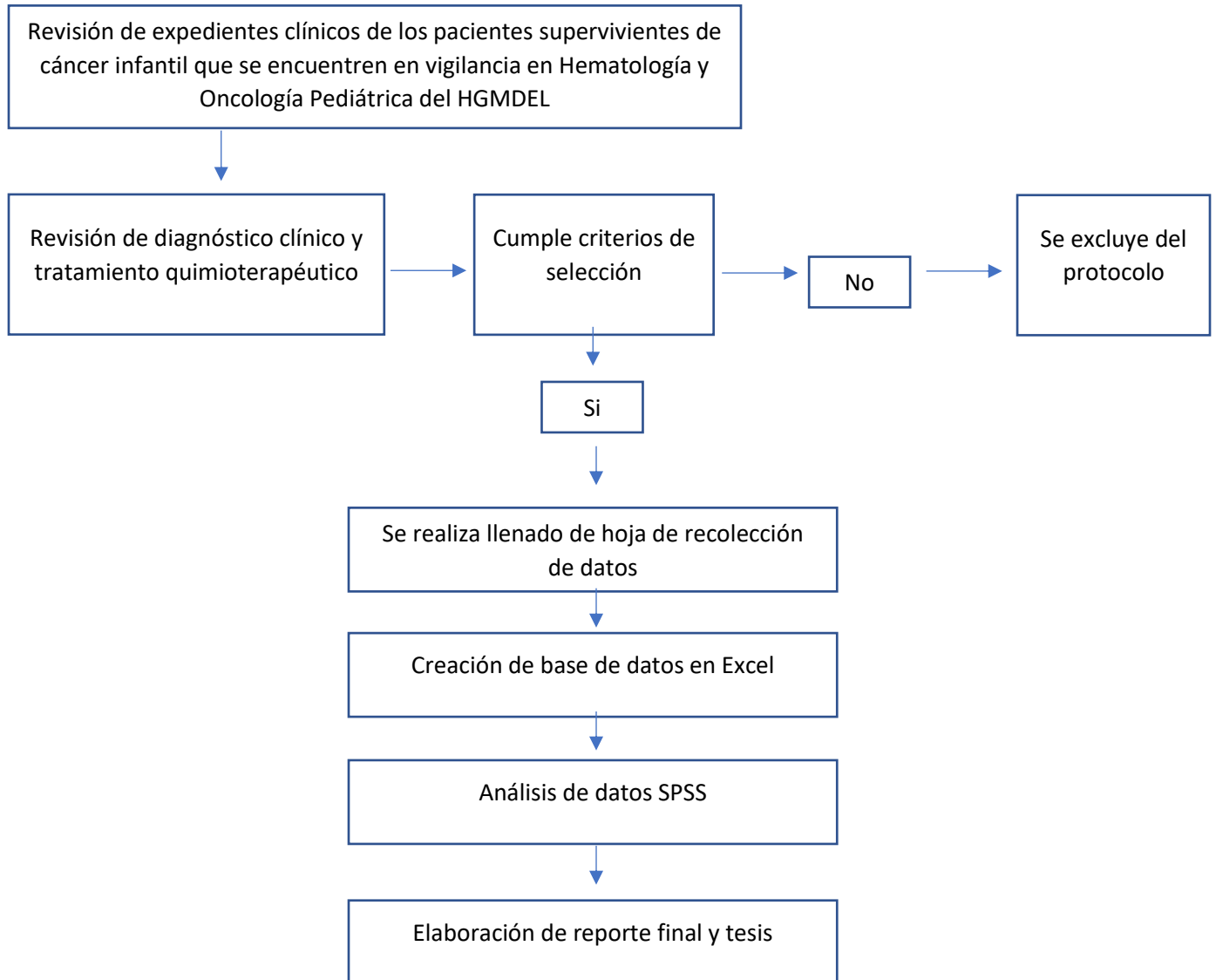
Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)	Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo	Cuantitativa continua	mg/dl	No aplica
Urea	Sustancia secretada a nivel del hígado, producto del metabolismo proteico, a su vez, es eliminada a través de los riñones	Cuantitativa continua	mg/dl	No aplica
Potasio (K) sérico	Electrolito con importantes funciones a nivel muscular determinado en el suero	Cuantitativa continua	miliequivalentes/Litro (mEq/L)	No aplica
Potasio urinario	Electrolito con importantes funciones a nivel muscular determinado en orina	Cuantitativa continua	milimol/L	
Fósforo (P) sérico	Mineral que constituye el 1% del peso corporal total de una persona determinado en el suero	Cuantitativa continua	miligramos/decilitro (mEq/dL)	No aplica
Magnesio (Mg) sérico	Mineral con carga eléctrica que interviene en la función correcta de músculos, hueso determinado en el suero	Cuantitativa continua	miligramos/decilitro (mg/dL)	No aplica
Calcio (Ca) sérico	Mineral con carga eléctrica que interviene en la función correcta de músculos, huesos y nervios	Cuantitativa continua	miligramos/decilitro (mg/dL)	No aplica
Calcio urinario	Cantidad de calcio encontrado en la orina	Cuantitativa continua	miligramos/decilitro (mg/dL)	No aplica
Sodio (Na) sérico	Mineral con carga eléctrica que interviene en el mantenimiento del balance hidroelectrolítico	Cuantitativa continua	miliequivalentes/Litro (mEq/L)	No aplica
Sodio Urinario	Cantidad de sodio encontrado en la orina	Cuantitativa continua	milimol/L	No aplica
Proteinuria de 24 horas	Presencia de proteínas en orina de 24 horas	Cuantitativa continua	miligramos/ml/24 horas	No aplica

Cloro sérico	Mineral con carga eléctrica que interviene en el mantenimiento del balance hidroelectrolítico determinado en el suero	Cuantitativa continua	miliequivalentes/litro (mEq/L)	No aplica
Cloro urinario	Cantidad de cloro encontrado en orina	Cuantitativa continua	milimol/L	No aplica
Fracción excretada de sodio	Porcentaje de sodio excretado a nivel renal	Cuantitativa continua	Porcentaje	No aplica
Fracción excretada de potasio	Porcentaje de potasio excretado a nivel renal	Cuantitativa continua	Porcentaje	No aplica
Hematuria	Presencia de sangre en orina	Cuantitativa discontinua	eritrocitos/campo	No aplica
Nefrotoxicidad	Alteración en el funcionamiento renal medida a los 6, 12, 24 y más de 24 meses de completar el tratamiento oncológico.	Cualitativa nominal dicotómica	No Sí	0: No 1: Sí

6.6.- Descripción de la obtención de la información y metodología requerida

Se registró el protocolo en el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México, una vez aceptado se procedió a solicitar los expedientes clínicos de los pacientes registrados en Oncología pediátrica como supervivientes de cáncer infantil que se encuentren en vigilancia, una vez que se seleccionaron los casos que cubran los criterios de selección, se registró la información en la hoja de recolección de datos (ver anexo 5), y se recopilaron en la hoja de cálculo de Excel y así pudieron ser analizados por el programa estadístico SPSS versión 21. Finalmente se compilaron los datos con el objetivo de elaborar el informe final y la tesis de graduación de la especialidad de Pediatría.

6.7.- FLUJOGRAMA



6.8 Análisis estadístico

El análisis de datos se llevó a cabo utilizando el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 21.0. Los datos descriptivos se expresaron en porcentajes, medianas, rangos, medias y desviaciones estándar. A las variables cuantitativas se les realizó pruebas de normalidad.

Las asociaciones entre los factores de riesgo (variables dependientes) y la presencia de nefropatía, se analizaron a través de análisis bivariados y multivariados tomando en cuenta el medicamento utilizado y la dosis total acumulada.

Se realizó un análisis de modelo de los riesgos proporcionales de Cox, para modelar los riesgos que afectan el desarrollo de nefropatía y dar el peso a cada factor.

7.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 01 enero 2021 al 30 septiembre 2021

	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept
Búsqueda de información									
Realización de protocolo de investigación									
Registro y revisión del protocolo por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México									
Recolección de datos en expedientes clínicos									
Análisis de resultados									
Discusión y conclusiones para elaboración de tesis de la especialidad de Pediatría.									

8.- ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este protocolo fue sometido al Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes del Hospital General de México, y no inició hasta que se obtuvo su aprobación. De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su artículo 17 se clasifica en la categoría I (investigación sin riesgo) que se trata de una investigación observacional retrospectiva en la que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo que no se

obtendrá consentimiento informado. Al manejar información retrospectiva (expedientes) se cumplen con los aspectos éticos de privacidad y confidencialidad. Los resultados obtenidos se utilizarán exclusivamente para fines académicos y de investigación.

9.- RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La realización de este protocolo de investigación puede generar nuevo conocimiento sobre las secuelas en pacientes, derivadas del tratamiento con quimioterapia, este estudio puede llevar a un seguimiento preciso sobre la salud renal, que puede conllevar morbilidad a los supervivientes de cáncer infantil. Además, puede establecer las bases para un protocolo de detección temprana e intervenciones para diagnóstico y tratamiento oportuno de nefropatías relacionadas al uso de quimioterapia.

Se espera obtener el conocimiento de los factores de riesgo para desarrollar nefropatías con la finalidad de modificaciones posteriores de protocolos de tratamiento oncológico o el desarrollo de estrategias de nefroprotección.

Se espera obtener la tesis de graduación de la especialidad de pediatría.

10.- RECURSOS DISPONIBLES

- Recursos humanos: Médico adscrito al servicio de Pediatría, Médico residente de tercer año de Pediatría
- Recursos materiales: Expedientes de pacientes del servicio de Hematología y Oncología pediátrica del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.
- Recursos financieros: Propios de la institución.

11.- RECURSOS NECESARIOS.

No se requieren recursos financieros ni materiales adicionales

12.- RESULTADOS

Hasta el momento se han analizado un total de 15 casos, de los cuales el 66.7% fueron hombres y el 33.3% mujeres, teniendo como diagnóstico de base más común tumor de Wilms y tumor germinal, ambos presentándose en el 33.3% de los casos (figura 1).

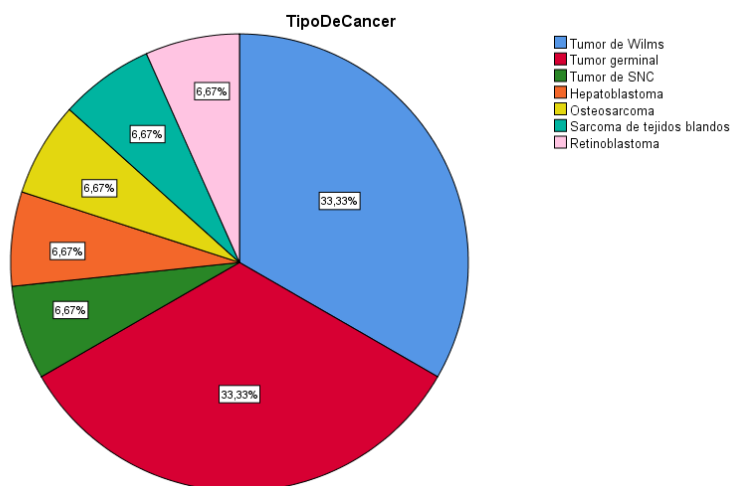


Figura 1.- Los diagnósticos más frecuentes en el estudio piloto sobre nefrotoxicidad asociada a quimioterapia en pacientes con tumores sólidos supervivientes de cáncer infantil fueron tumor de Wilms y tumor germinal ambos con el 33.3%.

Del total de casos que se analizan se encontró una edad mínima de 2 años y máxima de 19, con un promedio de 12.8 años al momento de la valoración. De los casos estudiados, la edad mínima de diagnóstico de cáncer fue al año y la máxima de 16 años, con promedio de edad al diagnóstico de 10.80 (tabla 2). El tiempo mínimo de análisis de los casos fue de 6 meses posteriores al término del tratamiento y máximo de 59 meses, con una media de 19.33 meses.

De los 15 casos, se encontró que, en 10 de ellos presentaron algún tipo de nefrotoxicidad durante el seguimiento una vez terminado el tratamiento, lo que representa el 66.6% del total de los casos (figura 2)

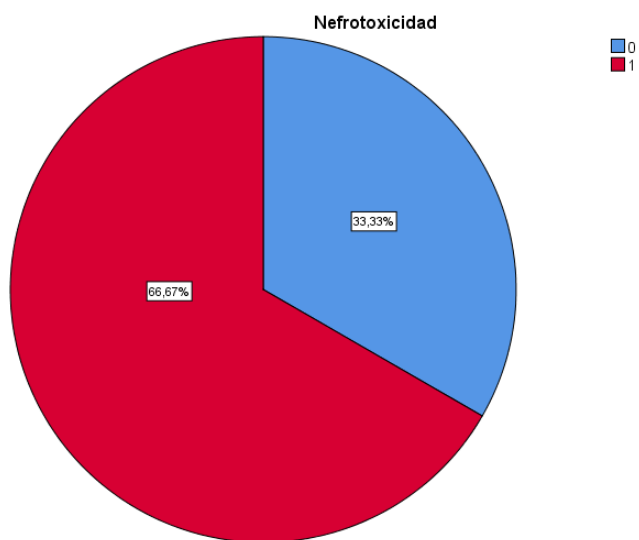


Figura 2.- Gráfico que muestra el porcentaje total de prevalencia de nefrotoxicidad asociada a quimioterapia en el total de los casos; en el 66.6% de los casos se encontró algún dato de nefrotoxicidad.

En ninguno de los casos que se estudió, existieron datos de presencia de enfermedad renal crónica o lesión renal aguda durante el tratamiento con quimioterapia.

En relación con el uso de los agentes quimioterapéuticos, encontramos que la frecuencia de uso de los tres principales causantes de nefrotoxicidad (cisplatino, ifosfamida, metotrexate) fue la siguiente:

Tabla 1.- Se muestra la cantidad de casos que se relacionaron al uso de cisplatino, ifosfamida metotrexate y la dosis total promedio acumulada

Número de Pacientes	quimioterapéutico	Dosis total mínima	Dosis total máxima	Dosis promedio total acumulada
7	Cisplatino	0	840	249.33
4	Ifosfamida	0	54 000	10 200
0	Metotrexate	0	0	0

De las variables independientes se obtuvieron los siguientes resultados:

Los valores de creatinina que se encontraron en los casos estudiados: se establecieron como mínimo 0.26mg/dL y como máximo 1.02mg/dL, teniendo valor promedio 0.69mg/dL; con lo cual se estableció la tasa mínima de filtración glomerular en 64ml.min.1.73m²sc y la tasa máxima de filtración glomerular fue de 149ml.min.1.73.m²sc, cuyo valor promedio es representado por 91.67ml.min.1.73m²sc.

Como índices urinarios, se estudiaron la fracción excretada de sodio y la fracción excretada de potasio, en las cuales se encontró la siguiente descripción: Para la fracción excretada de sodio la cantidad mínima fue de 0.35% y la máxima de 2.29%, teniendo por promedio un porcentaje de 0.95.

La fracción excretada de potasio estudiada, presento un porcentaje mínimo de 4 y un máximo de 37.8, obteniendo como media 9.83% (tabla

Tabla 2.- Se muestran los detalles estadísticos descriptivos analizados en los casos participantes del estudio de las variables cuantitativas

	Estadísticos descriptivos										
	N	Mínimo	Máximo	Media		Desv. Desviación	Varianza	Asimetría		Curtosis	
	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Desv. Error	Estadístico	Estadístico	Estadístico	Desv. Error	Estadístico	Desv. Error
Edad	15	2	19	12,80	1,651	6,394	40,886	-,791	,580	-1,051	1,121
Edad Al Diagnostico	15	1	16	10,80	1,471	5,697	32,457	-,939	,580	-,780	1,121
Tiempo Al Estudio	15	6	59	19,33	4,069	15,760	248,381	1,362	,580	1,422	1,121
DTA Cisplatino	15	0	840	249,33	75,690	293,147	85935,238	,587	,580	-1,081	1,121
DTA Ifosfamida	15	0	54000	10200,00	5035,304	19501,648	380314285,714	1,796	,580	1,977	1,121
DTA Metotrexate	15	0	0	,00	,000	,000	,000
Cr numérica	15	,26	1,02	,6940	,06068	,23500	,055	-,366	,580	-,966	1,121
Cr Urinaria	15	7,41	124,59	46,6000	8,07078	31,25798	977,061	1,183	,580	1,413	1,121
Urea	15	12,50	42,70	28,1333	2,04037	7,90232	62,447	-,044	,580	,164	1,121
TFG	15	64	149	91,67	5,868	22,727	516,524	1,335	,580	1,858	1,121
Proteinuria24h	13	5	395	98,08	31,200	112,495	12655,077	1,845	,616	3,267	1,191
Na S	15	136,53	141,39	139,1420	,40796	1,58001	2,496	-,197	,580	-1,083	1,121
KS	15	3,90	4,70	4,3193	,06866	,22717	,052	-,361	,580	-,402	1,121
Cl S	15	104,00	109,00	105,9933	,41524	1,60822	2,586	,127	,580	-,999	1,121
Mg S	15	1,80	2,20	2,0173	,03317	,12848	,017	-,272	,580	-,695	1,121
Ca S	15	9,18	10,18	9,7760	,07748	,30007	,090	-,543	,580	-,472	1,121
PS	15	3,00	5,50	4,5900	,20144	,78016	,609	-,418	,580	-,716	1,121
Na U	15	17,70	170,50	76,6547	10,34372	40,06106	1604,888	,739	,580	,917	1,121
K U	15	8,40	41,10	23,2447	2,77412	10,74413	115,436	,442	,580	-1,235	1,121
Cl U	15	17,10	155,60	76,4020	9,59580	37,16438	1381,191	,442	,580	,199	1,121
Ca U	15	2,75	158,62	59,1227	12,36990	47,86970	2291,508	,590	,580	-,402	1,121
Fe Na	15	,35	2,29	,9513	,15022	,58179	,338	1,464	,580	1,343	1,121
Fe K	15	4,00	37,80	9,8387	2,07087	8,02046	64,328	3,428	,580	12,517	1,121
N válido (por lista)	13										

Del total de 10 casos en los que se encontraron datos de nefrotoxicidad, el 46.67% de los casos (7 de ellos) se relacionaron a uso de cisplatino durante el tratamiento quimioterápico. Solo 4 casos, se relacionaron al uso de ifosfamida como agente quimioterápico.

Cisplatino

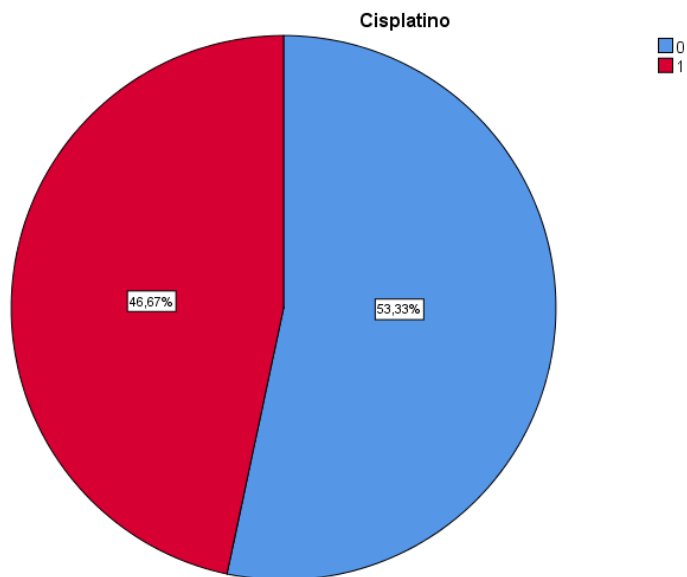


Figura 3.- Gráfico que representa el porcentaje de casos con nefrotoxicidad (46.67%) de los casos de pacientes con antecedente del uso de cisplatino durante el tratamiento (1),

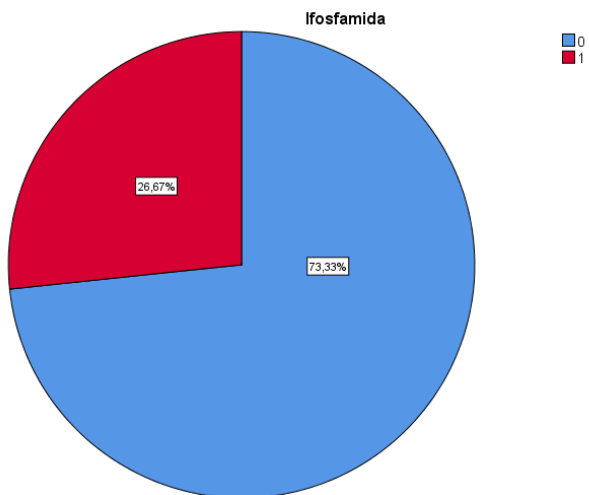


Figura 4.- Gráfico en el que se muestra el porcentaje de nefropatía en pacientes con antecedente de uso de ifosfamida como tratamiento quimioterápico (26.67) %.

El hallazgo de tubulopatía en los casos estudiados del presente estudio representó una manera más de asociar daño renal al uso de quimioterapia en pacientes con cáncer infantil, aun cuando solo se presentó en el 20% de los casos.

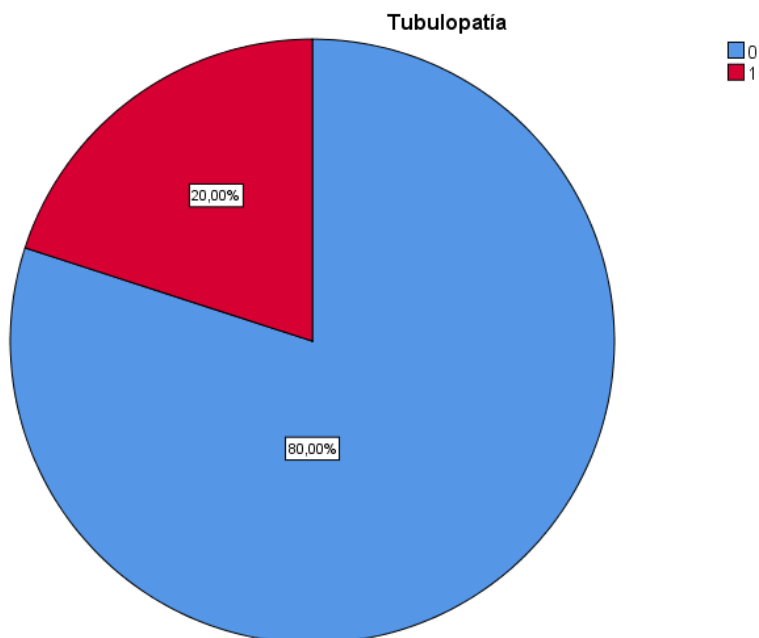


Figura 5.- Se muestra en color rojo el porcentaje equivalente del hallazgo de tubulopatía en los casos que presentaron nefrotoxicidad

El análisis bivariado en relación con la presencia de nefropatía o no según las variables de estudio se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.- Variables analizadas en el estudio y su relación con nefrotoxicidad

Variables	Nefrotoxicidad		<i>p</i>
	Sí (N=10)	No (N=5)	
Edad (años)	12 (2-19)	12 (2-19)	

Sexo	.	.	
Masculino	6 (60%)	4 (80%)	0.427
Femenino	4 (40%)	1 (20%)	
Tipo de neoplasia			
Tumor de Wilms	3 (30%)	2 (40%)	0.465
Tumor germinal	3 (30%)	2 (40%)	
Tumor de SNC	1 (10%)	0 (0%)	
Hepatoblastoma	1 (10%)	0 (0%)	
Osteosarcoma	1 (10%)	0 (0%)	
Sarcoma de tejidos blandos	1 (10%)	0 (0%)	
Retinoblastoma	0 (0%)	1 (20%)	
Uso de cisplatino	.	.	
Si	5 (50%)	2 (40%)	0.714
No	5 (50%)	3 (60%)	
Uso de Ifosfamida	.	.	
Si	4 (40%)	0 (0%)	0.047
No	6 (60%)	5 (100%)	
Uso de Metotrexate	.	.	
Si	0	0	No valorable
No	10 (10%)	5 (100%)	
Alteración creatinina	.	.	
Si	0 (0%)	4 (80%)	0.126
No	10 (100%)	1 (20%)	
Tubulopatía	.	.	
Si	3 (30%)	0 (0%)	0.095
No	7 (70%)	5 (100%)	

Obtenemos que un total de 10 casos desarrollaron nefrotoxicidad durante el tratamiento con quimioterapia, de los cuales 6 fueron de género masculino representando el 60%; 3 de ellos con diagnóstico de tumor de Wilms y 3 más diagnosticados con tumor de células germinales, correspondiente al 30% respectivamente (tabla 3).

Tabla cruzada

		Nefrotoxicidad		Total	
		0	1		
Tipo De Cáncer	Tumor de Wilms	Recuento	2	3	5
		Recuento esperado	1,7	3,3	5,0
	Tumor germinal	Recuento	2	3	5
		Recuento esperado	1,7	3,3	5,0
	Tumor de SNC	Recuento	0	1	1
		Recuento esperado	,3	,7	1,0
	Hepatoblastoma	Recuento	0	1	1
		Recuento esperado	,3	,7	1,0
	Osteosarcoma	Recuento	0	1	1
		Recuento esperado	,3	,7	1,0
	Sarcoma de tejidos blandos	Recuento	0	1	1
		Recuento esperado	,3	,7	1,0
	Retinoblastoma	Recuento	1	0	1
		Recuento esperado	,3	,7	1,0
Total		Recuento	5	10	15
		Recuento esperado	5,0	10,0	15,0

Tabla 4.- Casos de nefrotoxicidad encontrados por tipo de cáncer

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,200a	6	,650
Razón de verosimilitud	5,635	6	,465
N de casos válidos	15		

a. 14 casillas (100.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .33.

Tabla 5.- Prueba de Chi cuadrada para tipo de cáncer y nefrotoxicidad, se puede concluir que no existe relación alguna entre el tipo de cáncer que presentaron los casos estudiados como factor de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad asociada a quimioterapia.

Durante el presente estudio se analizaron los agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento para cada tipo de cáncer, destacando a los que con mayor frecuencia se relacionan con presencia de nefrotoxicidad (cisplatino, ifosfamida y metotrexate). Realizando el análisis bivariado por cada fármaco, encontramos lo siguiente;

Del total de los casos analizados, 7 recibieron tratamiento con cisplatino, de los cuales 5 presentaron algún grado de nefrotoxicidad, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla cruzada

		Nefrotoxicidad		Total	
		0	1		
Cisplatino	0	Recuento	3	5	8
		Recuento esperado	2,7	5,3	8,0
	1	Recuento	2	5	7
		Recuento esperado	2,3	4,7	7,0
Total	Recuento	5	10	15	
	Recuento esperado	5,0	10,0	15,0	

Tabla 6.- Número de casos en los que se utilizó cisplatino como tratamiento y su relación con nefrotoxicidad.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,134 ^a	1	,714		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,135	1	,714		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,573
N de casos válidos	15				

a. 3 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.33.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 7.- Prueba de Chi cuadrada para uso de cisplatino y nefrotoxicidad, en la que se demuestra que el uso de cisplatino no se relaciona como factor de riesgo para desarrollo de nefrotoxicidad.

Otro de los fármacos asociados a nefrotoxicidad es la ifosfamida, en nuestro estudio piloto se encontraron 4 casos en los que se utilizó este medicamento, de los cuales el 100% desarrolló nefrotoxicidad, como se demuestra en la tabla 7 que a continuación se presenta.

Tabla 8.- Relación entre el uso de nefrotoxicidad y el desarrollo de nefrotoxicidad.

Tabla cruzada

		Nefrotoxicidad		Total	
		0	1		
Ifosfamida	0	Recuento	5	6	11
		Recuento esperado	3,7	7,3	11,0
	1	Recuento	0	4	4
		Recuento esperado	1,3	2,7	4,0
Total		Recuento	5	10	15
		Recuento esperado	5,0	10,0	15,0

Tabla 9.- Se demuestra que existe relación entre el uso de ifosfamida como quimioterapéutico y el desarrollo de nefrotoxicidad

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,727 ^a	1	,099		
Corrección de continuidad ^b	1,065	1	,302		
Razón de verosimilitud	3,937	1	,047		
Prueba exacta de Fisher				,231	,154
N de casos válidos	15				

a. 3 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.33.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

De los casos analizados en nuestro estudio, ninguno recibió tratamiento con metotrexate.

Tabla cruzada

		Nefrotoxicidad		Total	
		0	1		
Metotrexate	0	Recuento	5	10	15
		Recuento esperado	5,0	10,0	15,0
Total		Recuento	5	10	15
		Recuento esperado	5,0	10,0	15,0

Tabla 10.- Ninguno de los casos estudiados recibió manejo con metotrexate como agente quimioterapéutico

El desarrollo de tubulopatía durante el tratamiento se considera dato de nefrotoxicidad, y de los casos analizados, 3 de ellos presentaron dicha afección, convirtiéndola en un importante factor de riesgo asociado al uso de quimioterapia.

Tabla cruzada

		Nefrotoxicidad		Total	
		0	1		
Tubulopatía	0	Recuento	5	7	12
		Recuento esperado	4,0	8,0	12,0
	1	Recuento	0	3	3
		Recuento esperado	1,0	2,0	3,0
Total	Recuento	5	10	15	
	Recuento esperado	5,0	10,0	15,0	

Tabla 11.- Relación existente entre la presencia de tubulopatía renal y nefrotoxicidad en pacientes con cáncer infantil tratados con quimioterapia

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,875 ^a	1	,171		
Corrección de continuidad ^b	,469	1	,494		
Razón de verosimilitud	2,795	1	,095		
Prueba exacta de Fisher				,505	,264
N de casos válidos	15				

a. 3 casillas (75.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.00.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 12.- Presencia de tubulopatía como dato de nefrotoxicidad asociado a tratamiento con quimioterapia

13.- DISCUSIÓN

Como se ha demostrado en otros estudios, la relación que existe entre el uso de quimioterapia para el tratamiento del cáncer infantil traerá a mediano y largo plazo efectos indeseables en el organismo del paciente; uno de ellos es la nefrotoxicidad, que puede repercutir de manera negativa en la calidad de vida del paciente. El uso de determinados fármacos como lo son cisplatino, ifosfamida y metotrexate representan a los más frecuentemente asociados con nefrotoxicidad.

De acuerdo al análisis de casos, que se presenta en este estudio piloto de nefrotoxicidad asociada a quimioterapia en pacientes supervivientes de cáncer infantil, consideramos diversas variables que pudieran estar relacionadas con el desarrollo del efecto adverso ya mencionado, entre ellas, la edad, el género, el tipo de cáncer diagnosticado, el uso de tratamiento con cisplatino, ifosfamida y metotrexate, la presencia de tubulopatías en cualquier grado, buscamos evidencia de la existencia de una relación estrecha entre ellas y la aparición de nefrotoxicidad; de acuerdo a la hipótesis planteada al inicio, esperábamos encontrar una frecuencia mayor al 80% de eventos de nefrotoxicidad asociado al uso de medicamentos como cisplatino, ifosfamida y metotrexate como parte del tratamiento oncológico, sin embargo de acuerdo al estudio piloto realizado encontramos frecuencia de al menos 66.6%, pero debemos considerar que el número de casos revisados representa una limitante.

La presencia de tubulopatía se considera como tal un dato de nefrotoxicidad, por lo cual en aquellos pacientes que la desarrollaron, existe relación significativa como factor de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad posterior al tratamiento quimioterapéutico.

Los fármacos citotóxicos empleados en niños, que presentan mayor relación con nefrotoxicidad, son: cisplatino en un 10 a 30%, ifosfamida en el 60 a 80% y metotrexate en un 38.6%⁸; de acuerdo con la prueba piloto realizada por nosotros, encontramos que 50% del total de casos que desarrollaron nefrotoxicidad se asociaron al uso de cisplatino, 40% de ellos fueron asociados a ifosfamida, en nuestra prueba no hubo ningún caso asociado al uso de metotrexate.

Una limitante importante es el número de sujetos incluidos en este estudio considerado como prueba piloto, se realizará un análisis uni y bivariado con un mayor tamaño de muestra para determinar mayor significancia estadística y posteriormente poder realizar un análisis multivariado.

14.- CONCLUSIONES

De los 15 casos, se encontró que, en 10 de ellos presentaron algún tipo de nefrotoxicidad durante el seguimiento una vez terminado el tratamiento, lo que representa el 66.6% del total de los casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad, el género, tipo de neoplasia, uso de cisplatino, uso de metotrexate y la presencia de nefrotoxicidad. Se ha encontrado relación estadísticamente significativa en nuestro estudio entre el uso de ifosfamida, independientemente de la dosis utilizada, y el desarrollo de nefrotoxicidad, sin embargo, se ha encontrado una menor frecuencia de nefrotoxicidad asociada al uso de quimioterapia que la que se ha reportado en la literatura.

15.- REFERENCIAS

1. - Johnston, W. T., Erdmann, F., Newton, R., Steliarova-Foucher, E., Schüz, J., Roman E. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer epidemiol.*2021; 71 (Pt B);101662.
2. - GBD 2017 Childhood Cancer Collaborators. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Oncol.* 2019; 20(9), 1211–1225.
- 3.- Bhakta, N., Force, L. M., Allemani, C., Atun, R., Bray, F., Coleman, M. P., et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet. Oncol.* 2019; 20(1): e42–e53.
- 4.- Landier, W., Skinner, R., Wallace, W. H., Hjorth, L., Mulder, R. L., Wong, et al. Surveillance for Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (21): 2216-2222
- 5.- Ruggiero, A., Ferrara, P., Attinà, G., Rizzo, D., & Riccardi, R. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *Br J Clin Pharmacol.*2017;83(12):2605-2614.
- 6.- Nicolaysen A. Nephrotoxic Chemotherapy Agents: Old and New. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27 (1): 38-49.
- 7.- Kooijmans, E. C., Bökenkamp, A., Tjahjadi, N. S., Tettero, J. M., van Dulmen-den Broeder, E., van der Pal, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3 (3): CD008944.
- 8.- Skinner R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33 (2): 215-225
- 9.- 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; 186 (1): 49-55.
- 10.- Barton CD, Pizer B, Jones C, Oni L, Pirmohamed M, Hawcutt DB. Identifying cisplatin-induced kidney damage in paediatric oncology patients. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(9):1467-1474.
- 11.- Duffy, E. A., Fitzgerald, W., Boyle, K., & Rohatgi, R. Nephrotoxicity: Evidence in Patients Receiving Cisplatin Therapy. *Clin J Oncol Nurs.* 2018; 22 (2): 175-183.
- 12.- Ruggiero, A., Ariano, A., Triarico, S., Capozza, M. A., Romano, A., Maurizi, P. Cisplatin-induced nephrotoxicity in children: what is the best protective strategy? *J Oncol Pharm Pract.* 2021; 27 (1): 180-186.

- 13.- Crona, D. J., Faso, A., Nishijima, T. F., McGraw, K. A., Galsky, M. D., & Milowsky, M. I. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017;22(5),609–619.
- 14.- Ruggiero, A., Rizzo, D., Trombatore, G., Maurizi, P., & Riccardi, R. The ability of mannitol to decrease cisplatin-induced nephrotoxicity in children: real or not? *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016; 77(1):19-26.
- 15.- McMahon, K. R., Harel-Sterling, M., Pizzi, M., Huynh, L., Hessey, E., & Zappitelli, M. Long-term renal follow-up of children treated with cisplatin, carboplatin, or ifosfamide: a pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2018; 33 (12): 2311-2320.
- 16.- Lambert, M., White-Koning, M., Alonso, M., Garnier, A., Alphonsa, G., Puiseux, C., et al. Plasma cystatin C is a marker of renal glomerular injury in children treated with cisplatin or ifosfamide. *Pediatr Blood Cancer*. 2021; 68 (1): e28747.
- 17.- Garcia, H., Leblond, V., Goldwasser, F., Bouscary, D., Raffoux, E., Boissel. et al. Toxicité rénale du méthotrexate à haute dose [Renal toxicity of high-dose methotrexate]. *Nephrol Ther*. 2018; 14 Suppl 1: S103-S113.
- 18.- Howard, S. C., McCormick, J., Pui, C. H., Buddington, R. K., & Harvey, R. D. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016; 21(12): 1471-1482.
- 19.- Flombaum, C. D., Liu, D., Yan, S. Q., Chan, A., Mathew, S., Meyers, et al. Management of Patients with Acute Methotrexate Nephrotoxicity with High-Dose Leucovorin. *Pharmacotherapy*. 2018; 38(7):714-724.
- 20.- Sharbaf, F. G., Farhangi, H., & Assadi, F. Prevention of Chemotherapy-Induced Nephrotoxicity in Children with Cancer. *Int J Prev Med*. 2017; 8:76.
- 21.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury (AKI) Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2 (Supplement 1): 1-138.
- 22.- Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1:21-35.

16.- ANEXOS.

Anexo 1. Tabla 1. Estado de Filtrado Glomerular Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012.

Clasificación Enfermedad Renal Crónica y albuminuria KDIGO 2012

Estadio	Descripción	ml. Min. 1.73m ²
G1	Normal o elevado	>90
G2	Descenso leve	60-89
G3A	Descenso leve a moderado	45-59
G3B	Descenso moderado	30-45
G4	Descenso grave	15-29
G5	Falla renal	<15

Albuminuria

Estadio	Descripción	mg/G o mg/mmol
A1	Normal o aumento leve	<30 o <3
A2	Aumento moderado	30 a 299 o 3 a 29
A3	Aumento grave	>300 o >30

KDIGO= Kidney Disease Improving Global Outcomes, G= Grado, A= Albuminuria

Tomado y traducido de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012; 2 (Supplement 1) (21)

Anexo 2. Tabla 2. Definición y estadio de insuficiencia renal aguda basada en KDIGO.

Criterios para Lesión Renal Aguda KDIGO

Estadio	Creatinina sérica	Gasto urinario
1	Incremento de 1.5 a 1.9 veces la basal o incremento >0.3 mg/dL (> o = a 26.5 mcmol/L)	<0.5 ml/Kg por hora durante 6 a 12h
2	Incremento de 2 a 2.9 veces la basal	<0.5 ml/Kg por hora, mayor o igual a 12h
3	Incremento de más de 3 veces la basal O Creatinina sérica mayor o igual a 4mg/dL (mayor o igual a 353.6mcmol/L) O Inicio de terapia de sustitución renal O Tasa de filtración glomerular estimada menor a 35ml.min por 1.73m ² (<18 años)	<0.3ml/Kg por hora mayor o igual a 24h O Anuria mayor o igual a 12h

Tomado y traducido de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2 (Supplement 1) (21)

Anexo 3. Fórmulas de parámetros renales. (22)

- Fórmula para calcular la tasa de filtración Glomerular (TFG) Schwartz Bedside mediante creatinina sérica

$$\text{TFG: } (0.413)(\text{Talla en cm})/\text{Creatinina sérica}$$

- Fórmula de estimación de tasa de filtración glomerular Schwartz basada en el uso de Cistatina C sérica

$$\text{TFG: } (70.69) (\text{Cistatina C sérica})$$

- Índice o Cociente Urinario: Expresan los mg o mEq de una sustancia a estudiar (X) que aparecen en la orina en relación a la creatinina filtrada; se calcula dividiendo la concentración de ambas en orina.

$$\text{UX/UCr}$$

- Excreción fraccional de una sustancia: Se refiere al volumen de sangre que queda desprovisto de una sustancia por cada 100ml de filtrado.

$$\text{EF (\%)} = (\text{UX}) (\text{PCr}) / (\text{PX}) (\text{UCr}) \times 100$$

- Índice de excreción (mg o mEq/100ml de FG): Relaciona la cantidad eliminada de una sustancia por cada 100ml de filtrado glomerular.

$$\text{IE} = (\text{UX/UCr}) \times \text{PCr}$$

Donde UX, PX, UCr y PCr representan la concentración del soluto a estudiar y de la creatinina en orina y plasma, respectivamente.

- Gradiente Transtubular de Potasio: Permite evaluar la respuesta renal ante una alteración en la concentración plasmática de potasio, los valores normales oscilan entre 2 y 10

$$\text{GTTK} = (\text{UK}) (\text{POsm}) / (\text{PK}) (\text{UOsm})$$

GTTK= Gradiente transtubular de potasio; UK: potasio urinario, PK: potasio sérico; Posm: osmolaridad plasmática; UOSM: osmolaridad urinaria

Anexo 4. Valores de referencia de electrolitos urinarios.

Valores de referencia de electrolitos urinarios

	EDAD	MICCIÓN AISLADA	24 HORAS
CA:Cr	0-6 meses 7 a 12 meses 12 a 24 meses 2 años-4 años Más de 4 años	<0,80 mg/mg <0,6 mg/mg <0,5 mg/mg <0,28 mg/mg <0,20 mg/mg	>4 mg/kg/día
PO4:Cr	0-2 años 3-5 años 5-7 años 7-10 años 10-14 años	0,80-2 0,33-2,17 0,33-1,49 0,32-0,97 0,22-0,86	12,4 ±4,6 mg/kg/día
Citrato:Cr (mg:g)		>400 9,62 ±4,05 mg/kg/día	>400 9,62 ±4,05 mg/kg/día
Úrico:Cr	3-4 años 5-6 años 7-8 años 9-10 años 11-12 años 13-14 años	0,88 ±0,22 0,71 ±0,21 0,62 ±0,18 0,56 ±0,16 0,48 ±0,13 0,39 ±0,11	520 ±147 mg/día/1,73 m ²
Mg:Cr	1-2 años 2-3 años 3-5 años 5-7 años 7-10 años 10-14 años	0,09-0,37 0,07-0,34 0,07-0,29 0,06-0,21 0,05-0,18 0,05-0,15	2,1 ±1,1 mg/kg/día
Oxalato:Cr (mcg:mcmol)	0-6 meses 7-24 meses 2-4,9 años 5 años 9 años 12 años 14 años	77-325 38-132 18-98 22-70 12-70 16-53 10-64	36,9 ±13,7 mg/día/1,73 m ²

Modificada de: Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. Protoc diagn ter pediater. 2014;1:21-35 (22)

Anexo 5. Hoja de recolección de datos.

Protocolo: Nefrotoxicidad asociada a quimioterapia en pacientes supervivientes de cáncer infantil

Ficha de identificación:	
Iniciales:	Edad al diagnóstico: _____ años
Expediente:	Año de término de tratamiento: _____
Género: masculino (0) femenino (1)	Tipo de cáncer: Leucemia (0) Tumores sólidos (1)
Peso: Kg	Talla: cm Nefrotoxicidad: Sí (0) No (1)
Enfermedad renal crónica durante el tratamiento: Sí (0) No (1)	
Enfermedad renal aguda durante el tratamiento: Sí (0) No (1)	

Quimioterapéutico utilizado:		
Uso de cisplatino: Sí (0) No (1)	DTA cisplatino: _____	mg/m ²
Uso de ifosfamida Sí (0) No (1)	DTA ifosfamida: _____	mg/m ²
Uso de metotrexate Sí (0) No (1)	DTA metotrexate: _____	mg/m ²

Valores Renales:	
Creatinina: _____ mg/dL	BUN: _____ mg/dL
Urea: _____ mg/dL	Creatinina urinaria: _____ mg/24h
Tasa de filtración glomerular (GFR) estimada: _____ ml/min/1.73m ² SC	
Proteinuria de 24h: _____ mg/ml/24h	Hematuria: _____ eritrocitos/campo
Fracción excretada de sodio: _____ % Fracción excretada de potasio: _____%	
Electrolitos séricos:	
Na: _____ mEq/L	K: _____ mEq/L
Cl: _____ mEq/L	Mg: _____ mg/dL
Ca: _____ mg/dL	P: _____ mg/dL
Electrolitos urinarios:	
Sodio: _____ milimol/L	Potasio: _____ milimol/L
Cloro: _____ milimol/L	Calcio: _____ mg/dL