



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

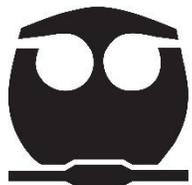
**DETECCIÓN DE NEFROTOXICIDAD COMO SOSPECHA DE
REACCIÓN ADVERSA AL TRATAMIENTO BASADO EN
COMPUESTOS DERIVADOS DEL PLATINO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON TUMORES SÓLIDOS, HOSPITALIZADOS EN EL
SERVICIO DE HEMATO-ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

CAROLINA CORRES DEL CORRAL



CIUDAD DE MÉXICO

2024



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: **PROFESOR: HELGI HELENE JUNG COOK**
VOCAL: **PROFESOR: KENNETH RUBIO CARRASCO**
SECRETARIO: **PROFESOR: JESSICA LILIANA VARGAS NERI**
SUPLENTE 1: **PROFESOR: CECILIA FRANCO RODRIGUEZ**
SUPLENTE 2: **PROFESOR: ARELI CRUZ TRUJILLO**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

UNIDAD DE EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

ASESOR DEL TEMA:

DRA. JESSICA LILIANA VARGAS NERI

ASESORA TÉCNICA:

DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO

SUSTENTANTE:

CAROLINA CORRES DEL CORRAL

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en particular a la Facultad de Química por brindarme los recursos, estructura y docentes de alta excelencia académica que permitieron mi formación y desarrollo profesional.

A mi estimada asesora, la Doctora Liliana Vargas Neri, por ayudarme en cada paso de la investigación, por ser un gran apoyo y por compartirme sus experiencias y conocimientos para orientarme a lo largo de todo el proceso. Ha sido un gran honor trabajar alado de una profesional tan apasionada que nunca se cansa de seguir aprendiendo y motivando a los demás a hacer lo mismo. Gracias por ser un ejemplo a seguir y un medio de inspiración para seguir desarrollándome tanto profesional como personalmente.

A mis mejores amigos y mi inspiración más grande en la vida: mis padres Oralia Del Corral López y Carlos Corres Araiza, que, sin su apoyo incondicional, su amor, paciencia y ejemplo no podría ni siquiera haberme acercado a este logro. No hay palabras suficientes para agradecer todo lo que han hecho por mí ni para compartirles la admiración y el amor tan grande que siento por ustedes. Gracias por ser los mejores padres del mundo, por enseñarme a ser quien soy y por no irse de mi lado nunca.

A mi novio, José Alejandro García Chávez, por su consejo, aliento, y amor. Gracias por caminar a mi lado durante todo este proceso y no soltarme en ningún momento, incluso cuando las cosas se volvieron más difíciles. Eres una gran fuente de inspiración para mí y espero que éste sea solo el primer logro de muchos que voy a compartir contigo.

A cada integrante de la familia Del Corral: al pilar de la familia, Guadalupe López, que se encargó de sacarme siempre una sonrisa con su admiración y amor; a mis tíos, María de los Ángeles Del Corral, Rafael Del Corral, Miriam Del Corral, Sara Del Corral, Guillermo Villalobos, Gerardo Ibarra y Marla López que siempre estuvieron para mí con su amor y apoyo incondicional; a los hermanos que nunca tuve, Sebastián Ibarra, Sofía Ibarra, Rafael Del Corral, María Del Corral, Guillermo Villalobos y Rodrigo Villalobos que se encargaron de animarme, celebrarme y sacarme una sonrisa siempre que tuvieron la oportunidad.

A los amigos que me han visto crecer, Alexa Reyes, Enrique Trejo y Mariana Miranda; que sin su cariño y aliento no hubiera llegado a donde estoy ahora. Espero seguir creciendo a su lado y que sigan siendo un pilar tan importante en mi vida. A mis amigos incondicionales,

Pamela Ríos y Manolo Palacio, que ocupan un lugar único en mi corazón y que siempre me inspiran a ser la mejor versión de mí.

A todos mis amigos de la facultad, en especial a Daniela Vázquez y Fernando Gómez, que sin ellos el término de mi carrera profesional hubiera sido imposible. Gracias por ser un constante recordatorio de que soy capaz de lograr lo que me proponga, por compartirme sus conocimientos, por aprender a mi lado y por nunca dejarme caer.

También agradezco a mis amigos de la Unidad, que me ayudaron a concluir este proyecto compartiéndome sus conocimientos y experiencias, haciendo mención especial a Daniela Vázquez (una vez más) y a Laura Oropeza, que me inspiran y me alientan a ser mejor.

En general, a todas las personas que me han brindado su apoyo durante este camino, sin ustedes esto no habría sido posible.

Índice

Resumen	1
1. Marco Teórico.....	3
1.1 Cáncer infantil.....	3
1.2 Tratamiento para el cáncer infantil.....	4
1.3 Compuestos derivados del platino.....	5
1.4 Reacciones adversas a medicamentos.....	7
1.5 Reacciones adversas de los compuestos derivados del platino.....	9
1.6 Reacciones de nefrotoxicidad en pacientes pediátricos.....	10
1.7 Nefrona.....	11
1.8 Mecanismo de nefrotoxicidad de los compuestos derivados del platino.....	13
1.9 Desequilibrios electrolíticos y nefrotoxicidad.....	15
1.10 Tratamiento utilizado para desequilibrios electrolíticos.....	18
2. Antecedentes.....	21
3. Planteamiento del problema.....	26
4. Justificación.....	26
5. Pregunta de investigación.....	27
6. Objetivo.....	27
7. Objetivos específicos.....	27
8. Metodología.....	28
8.1 Diseño del estudio.....	28
8.2 Universo del estudio.....	28
8.3 Periodo del estudio.....	28
8.4 Selección de pacientes.....	28
8.5 Detección y clasificación de desequilibrios electrolíticos.....	29
8.6 Notificación al área de Farmacovigilancia.....	30
8.7 Plan de análisis estadístico.....	30
8.8 Tamaño de muestra.....	30
8.9 Tipo de muestreo.....	30

8.10 Procedimiento.....	31
8.11 Aspectos éticos.....	31
9. Resultados.....	32
10. Discusión.....	36
11. Conclusiones.....	39
12. Bibliografía.....	40

Listado de figuras

Figura 1	Ubicación de los tumores sólidos pediátricos más comunes (Pág. 4)
Figura 2	Estructura química del cisplatino (Pág. 6)
Figura 3	Estructura química del carboplatino (Pág. 6)
Figura 4	Estructura química del oxaliplatino (Pág. 6)
Figura 5	Estructura de la nefrona (Pág. 12)
Figura 6	Absorción y secreción de electrolitos séricos en la nefrona (Pág. 15)
Figura 7	Diagrama de seguimiento del estudio (Pág. 28)
Figura 8	Procedimiento del estudio (Pág. 31)
Figura 9	Comparación de nefrotoxicidad antes y después de la quimioterapia (Pág. 34)
Figura 10	Comparación de nefrotoxicidad entre los años 2015 y 2023 (Pág. 35)

Listado de tablas

Tabla 1	Características farmacocinéticas de los compuestos derivados del platino (Pág. 7)
Tabla 2	Dosis máximas pediátricas de los compuestos derivados del platino (Pág. 7)
Tabla 3	Reacciones adversas asociadas a compuestos derivados del platino (Pág. 10)
Tabla 4	Desequilibrios electrolíticos en sangre (Pág. 16)
Tabla 5	Incidencias de desequilibrios electrolíticos y nefrotoxicidad como reacción adversa a compuestos derivados del platino (Pág. 17)
Tabla 6	Soluciones y fármacos utilizados para el tratamiento de desequilibrios electrolíticos (Pág. 18)
Tabla 7	Reportes de RAMs en vigibase asociadas a compuestos derivados del platino al día 21/08/2023 (Pág. 21)
Tabla 8	Definiciones de nefrotoxicidad utilizadas (Pág. 22)
Tabla 9	Tabla de evidencia (Pág. 23)
Tabla 10	Criterios de inclusión y exclusión (Pág. 29)
Tabla 11	Características demográficas y clínicas de la población (Pág. 32)
Tabla 12	Tratamientos administrados (Pág. 33)
Tabla 13	Desequilibrios electrolíticos encontrados (Pág. 33)
Tabla 14	Nefrotoxicidad detectada (Pág. 34)
Tabla 15	Tiempo de aparición y duración de desequilibrios electrolíticos (Pág. 35)
Tabla 16	RR calculados (Pág. 35)

Listado de abreviaturas

AMANC	Asociación Mexicana de Ayuda a Niños con Cáncer
CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
CTCAE	Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos
DE	Desequilibrios Electrolíticos
FDA	Food and Drug Administration
HIMFG	Hospital Infantil de México Federico Gómez
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
RAM	Reacción Adversa a Medicamento
RR	Riesgo Relativo
SRAM	Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento
TCD	Túbulo Contorneado Distal
TCP	Túbulo Contorneado Proximal
UFG	Ultrafiltrado Glomerular

Resumen

El cáncer es una de las principales causas de muerte de niños y adolescentes a nivel mundial y, desafortunadamente, en México es la primera causa de muerte por enfermedad en niños de 5 a 14 años. Entre los tipos de cáncer más comunes se encuentran los tumores sólidos, los cuales tienen una alta tasa de mortalidad. Estos tumores son tratados comúnmente con fármacos derivados del platino, como lo son el cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino. Estos fármacos antineoplásicos, además de ser muy efectivos para tratar este tipo de tumores, también son muy nefrotóxicos.

La nefrotoxicidad es ocasionada ya que la exposición a los fármacos mencionados anteriormente, ocasiona que las células tubulares activen mecanismos de señalización que pueden resultar en daño a las mismas células o incluso su muerte. La nefrotoxicidad se puede observar de múltiples formas; sin embargo, una forma temprana de detectarla es mediante la cuantificación de electrolitos séricos; ya que, al haber nefrotoxicidad, se presentarán desequilibrios electrolíticos (DE), que se definen como cualquier alteración en los valores de electrolitos séricos fuera de los valores de referencia.

El presente trabajo consistió en la realización de un estudio longitudinal, ambispectivo y analítico en pacientes hospitalizados en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). Se incluyó un total de 67 eventos de hospitalización correspondientes a 40 pacientes que contaban con un diagnóstico de tumor sólido, siendo el diagnóstico más frecuente el meduloblastoma (17, 25.4%), y que estaban bajo tratamiento con algún compuesto derivado del platino. El antineoplásico más frecuente fue el cisplatino (32, 47.8%). Para su desarrollo, se realizó un seguimiento diario de dichos pacientes, en el cual se fueron recolectando todos los datos de electrolitos séricos que se reportaban en las químicas sanguíneas realizadas después de su quimioterapia. En total, se encontraron 195 DE en los 67 eventos de hospitalización, siendo el más frecuente la hipokalemia (52, 26.7%) y dando un promedio de 4.9 DE por paciente. Además, estos DE fueron clasificados de acuerdo a su severidad según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) v5.0., y se encontró que la mayoría fueron de severidad grado 2, encontrando también 7 de severidad grado 4. Del total de eventos de hospitalización, en 65 se administró premedicación con sales de magnesio antes de recibir la quimioterapia correspondiente. Además, todos los DE encontrados fueron revertidos en un promedio de 1.4 días con soluciones electrolíticas o medicamentos.

Por último, se calcularon los RR de la mayoría de factores involucrados en el estudio, obteniendo que en los pacientes que tienen más de 12 días de hospitalización, el riesgo de presentar nefrotoxicidad aumenta en un 1.10%, mientras que en los pacientes que consumen amikacina, este riesgo aumenta en un 1.33%.

1. Marco teórico.

1.1 Cáncer infantil.

Cuando una célula presenta una anomalía o envejece, por lo general la célula muere. El cáncer surge cuando algo sale mal en este proceso, ocasionando que las células anormales se reproduzcan y las células viejas no mueran como debería de ser. Las células cancerosas se reproducen de manera descontrolada y eventualmente pueden superar en número a las células sanas, lo que hace que el cuerpo no funcione de manera correcta. [1]

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte de niños y adolescentes a nivel mundial; cada año se diagnostica cáncer a aproximadamente trescientos mil niños entre 0 y 18 años. En México se reportan aproximadamente 4000 casos nuevos de cáncer infantil al año. La Asociación Mexicana de Ayuda a Niños con Cáncer (AMANC) señala que el cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en pacientes de 5 a 14 años. [2]

Existen muchos tipos de cáncer, por lo que siempre se les otorga su nombre de acuerdo a la parte del cuerpo en la que se hayan originado. Existen dos categorías principales de cáncer: los cánceres hematológicos y los tumores sólidos. [3]

El cáncer hematológico se define como un “cáncer que empieza en el tejido que forma la sangre”, como la médula ósea o las células del sistema inmune. Algunos ejemplos de este tipo de cáncer son la leucemia (cáncer pediátrico más común), el linfoma y el mieloma múltiple. [4, 5]

Por otro lado, un tumor sólido consiste de una masa o protuberancia, la cual puede ser cancerosa o no. A las masas no cancerosas se les denomina “tumores benignos”, mientras que a las masas que sí contienen células cancerosas se les denomina “tumores malignos” [3]. Entre los tumores sólidos pediátricos más comunes se encuentran el neuroblastoma, el meduloblastoma, el osteosarcoma, el hepatoblastoma y el tumor de Wilms (Figura 1). [4]

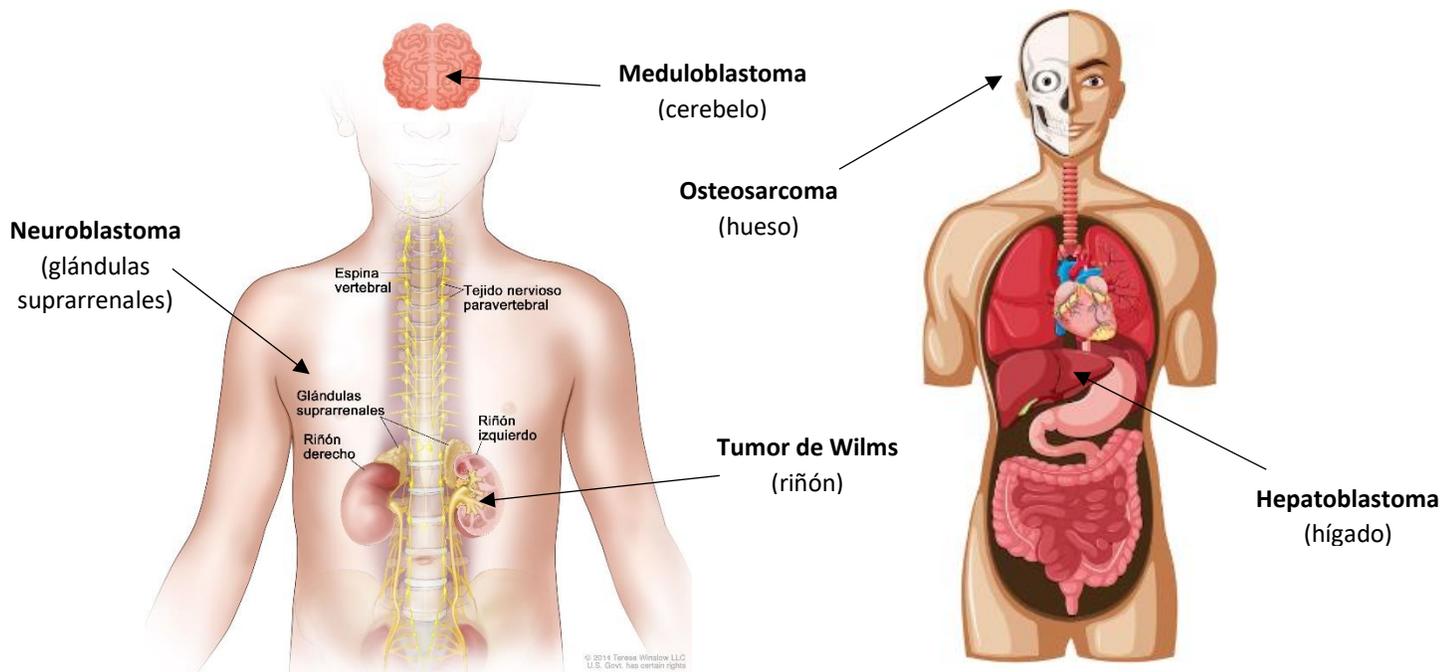


Figura 1. Ubicación de los tumores sólidos pediátricos más comunes. [4,5]

1.2 Tratamiento para el cáncer infantil.

El tratamiento del cáncer consta de múltiples opciones, dependiendo de su histología. Entre los principales tratamientos está la quimioterapia, la inmunoterapia, el trasplante de médula ósea, la radioterapia y la cirugía. Todos estos tratamientos tienen el objetivo de obtener sobrevivida libre de enfermedad, con la menor cantidad de efectos adversos posible. Sin embargo, hay 3 modalidades que resaltan: la radioterapia, la cirugía y la quimioterapia.

La radioterapia utiliza haces de radiación, que pueden ser rayos X o protones, lo que ocasiona que los tumores se encojan y las células cancerosas se eliminen. Ésta puede ser utilizada como terapia única o en combinación con quimioterapia y/o cirugía. La radiación puede realizarse de forma externa (se define el área a irradiar con diferentes imágenes) o de forma local (insertando catéteres en la zona tumoral); ésta última permite una radiación directa, por lo que disminuye las complicaciones de la radiación a tejidos adyacentes. [4, 6]

La cirugía tiene un papel clave en el tratamiento de los tumores sólidos, ya que está presente en diversas etapas durante su manejo: diagnóstico, extirpación del tumor, manejo de metástasis, implantación de accesos vasculares y en el tratamiento de las complicaciones que puedan producirse a causa del tumor. Todo lo mencionado convierte a la cirugía en uno de los tres procedimientos más importantes en la lucha contra el cáncer.

[4, 7] Hoy en día, las cirugías oncológicas pediátricas pueden realizarse por métodos abiertos, laparoscópicos o laparoscópicos asistidos por robot. La elección de cada técnica dependerá de la extensión, localización, afectación de tejido y otros aspectos biológicos de la enfermedad y de los datos clínicos del paciente. [8]

Finalmente, la quimioterapia es parte integral del tratamiento de casi todos los cánceres en la infancia, ya que su propósito es provocar la muerte de las células tumorales, minimizando el daño a las células normales. Ésta se considera un tratamiento sistémico, ya que los medicamentos pasan por todo el cuerpo y pueden eliminar células cancerosas que se han propagado lejos del tumor primario. El tipo específico de medicamento que se utilice dependerá de muchos factores, como el tipo de cáncer, su etapa, aspectos clínicos del paciente, entre otros. [4,9] La quimioterapia suele involucrar varias dosis de tratamiento en un periodo de tiempo, el cual dependerá del esquema que se esté aplicando, cuyo objetivo siempre será maximizar la función del medicamento al mismo tiempo que se le da posibilidad de recuperación al cuerpo. [10]

Los fármacos quimioterapéuticos utilizados no serán siempre los mismos para los cánceres hematológicos y para los tumores sólidos, ya que estos últimos suelen estar más focalizados, por lo que se requiere que las células que los conforman dejen de multiplicarse, inhibiendo el crecimiento del tumor y evitando su propagación a otros tejidos adyacentes. [9]

1.3 Compuestos derivados del platino.

Existen muchos tipos de quimioterapéuticos utilizados para tratar los tumores sólidos; entre los más comunes están los compuestos derivados del platino, como el cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino (Fig. 1, 2 y 3). Estos fármacos que pertenecen al grupo de los agentes alquilantes, son muy efectivos contra estos tumores gracias a su mecanismo de acción: en solución acuosa, forman un complejo con carga positiva que es capaz de reaccionar con sitios nucleofílicos en el ADN, resultando en la formación de enlaces covalentes; estos enlaces cambian la conformación del ADN, lo que permite que el crecimiento descontrolado de células ceda, ayudando al tratamiento del cáncer. [11]

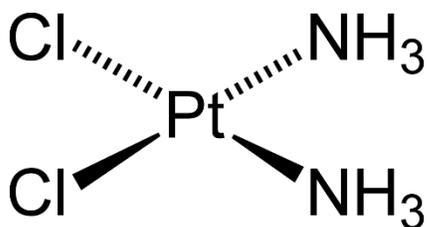


Figura 2. Estructura química del cisplatino.

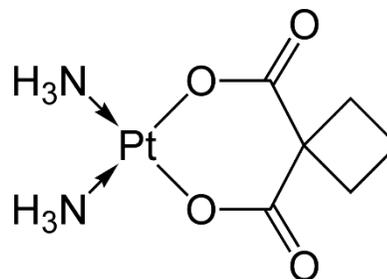


Figura 3. Estructura química del carboplatino.

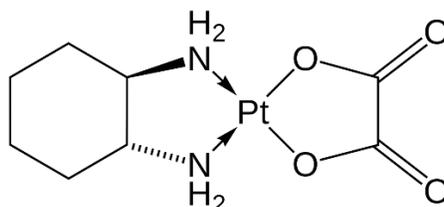


Figura 4. Estructura química del oxaliplatino.

El cisplatino fue descrito en 1845 por el químico italiano Michael Peyrone, por quien recibió como primer nombre “sal de Peyrone”, mas no fue hasta 1965 cuando el químico estadounidense Barnett Rosenberg encontró su aplicación médica de manera fortuita. Posteriormente, en 1978 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso para quimioterapia.

Después del éxito del cisplatino, el carboplatino fue desarrollado en la Universidad Estatal de Michigan por el doctor Barnett Rosenberg. La molécula fue patentada en 1972 y su uso a nivel médico fue dado en 1986. [12]

A causa de la necesidad de paliar algunos efectos secundarios que conllevaban el cisplatino y el carboplatino, el oxaliplatino fue sintetizado por primera vez en 1976 por el profesor Yoshinori Kidani, de la Nagoya City University. Esta molécula resultó tener una actividad antitumoral igual de efectiva que el cisplatino y el carboplatino, además de tener menos toxicidad. Fue patentada en 1979, se aprobó en Europa en 1996 y no fue hasta 2002 que finalmente fue aprobada por la FDA. [13]

Es importante resaltar que, a pesar de que estos fármacos tienen muchas similitudes entre sí, sus características farmacocinéticas no son las mismas. En la Tabla 1 se puede observar una comparación de las características más relevantes de cada uno de estos fármacos. [11,14]

Tabla 1. Características farmacocinéticas de los compuestos derivados del platino. [11,14]

Compuesto	Tiempo para alcanzar edo. Estacionario	Volumen de distribución [L]	Unión a proteínas plasmáticas	Excreción renal	Vida media de eliminación
<i>Cisplatino</i>	90-150 min	11-12	90%	13-17%	5 días
<i>Carboplatino</i>	180-210 min	16-17	15-40%	60-80%	4.5 días
<i>Oxaliplatino</i>	3 días	18-21	>90%	54%	4 días

A pesar de que los compuestos derivados del platino son de los fármacos más utilizados en el tratamiento de tumores sólidos, no son los únicos. Los protocolos de tratamiento para los distintos tipos de tumores involucran un conjunto de fármacos, como lo son la ciclofosfamida, la doxorrubicina, la dexametasona y, como se mencionó, los compuestos derivados del platino, entre otros.

Los compuestos derivados del platino son comúnmente administrados por infusión y aplicados una vez cada 3 o 4 semanas, dependiendo del protocolo de tratamiento que se esté utilizando. Las dosis administradas de estos compuestos no deben superar su dosis máxima por día (Tabla 2), ya que esto podría ocasionar que sus efectos tóxicos aumenten.

Tabla 2. Dosis máximas pediátricas de los compuestos derivados del platino.

Compuesto	Dosis máxima (mg/m²/día)
<i>Cisplatino</i>	120
<i>Carboplatino</i>	350
<i>Oxaliplatino</i>	110

1.4 Reacciones adversas a medicamentos.

Según la NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia, una reacción adversa a medicamento (RAM) es “la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con este es, al menos, razonablemente atribuible. De este término deriva también la sospecha de reacción adversa a medicamento (SRAM), que es “cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos”.

Una de las clasificaciones que se le pueden dar a las RAMs según la NOM-220-SSA1-2016 es por gravedad. Existen dos tipos de RAMs según este criterio: graves y no graves. Las

RAMs graves son toda manifestación clínica que se presenta con la administración de cualquier medicamento incluyendo vacunas, y que:

- a) Causan la muerte del paciente
- b) Ponen en peligro la vida del paciente en el momento mismo que se presentan
- c) Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria
- d) Son causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa
- e) Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido
- f) Son considerados medicamente importantes

Por lo tanto, las RAMs no graves son simplemente las que no cumplen con ninguno de los criterios mencionados anteriormente.

La segunda clasificación se realiza de acuerdo a su severidad: éstas pueden ser leves, moderadas o severas. A continuación, se explican los criterios para cada una de las categorías:

- *Leves*: “se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, no requieren ni prolongan la hospitalización y no requiere de la suspensión del medicamento causante”.
- *Moderadas*: “interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante”.
- *Severas*: “interfiere con las actividades habituales (pueden provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante”. [15]

Además de esta clasificación por severidad, existen los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) del Instituto Nacional de Cáncer de EE.UU., que es un sistema que agrupa los eventos adversos en categorías definidas según su fisiopatogenia, anatomía o ambas. Este sistema nos ayuda a evaluar las reacciones adversas que se presentan especialmente en pacientes con cáncer. En esta clasificación, se utilizan directamente datos de laboratorio y signos y síntomas específicos que ayudarán a posicionar a la reacción desde un nivel 1 (nivel más bajo) hasta un nivel 5 de severidad, en el cual normalmente ya se ve amenazada la vida del paciente. [16]

Las RAMs son un problema a nivel mundial, ya que elevan considerablemente los costos directos en salud, incrementando la morbilidad e incluso la mortalidad en los casos más graves. Este impacto de las RAMs sobre los costos en salud puede ser demostrado por el número de admisiones hospitalarias: en México, aproximadamente el 5% de las admisiones en hospitales son causadas por RAMs. Además, se estima que un 11% de pacientes hospitalizados sufre RAMs y 2.1% de ellas son serias.

Desafortunadamente, por falta de información específica a partir de estudios en niños, en la práctica clínica se utilizan los datos de RAMs a partir de estudios en adultos. Esta extrapolación es a menudo inadecuada debido a que los niños padecen otro tipo de enfermedades y su metabolismo es diferente, por lo que la respuesta al tratamiento es impredecible y diferente a la de los adultos. [17]

En México, los profesionales de la salud tienen la obligación de llevar a cabo la recepción, registro y notificación de cualquier reporte de casos de RAMs o SRAMs a la Unidad de Farmacovigilancia correspondiente o, en todo caso, al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV). Sin embargo, a pesar de que día con día los médicos, enfermeras, farmacéuticos e incluso el consumidor atribuyen a un medicamento la presencia de una reacción adversa, es muy poco común que la reporten. [15, 18]

México ocupa el lugar número 48 en notificación de reacciones adversas en pediatría de 82 países; esto nos habla de que nuestro país no tiene cultura de notificación. Además, a pesar de que el personal de salud sí identifica y puede llegar a reportar las RAMs, éstas no son plasmadas en el expediente, lo que conlleva a que tampoco se notifiquen al CNFV. [18]

1.5 Reacciones adversas de los compuestos derivados del platino

Como hemos mencionado, el cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino son tres fármacos que han sido de mucha utilidad para el tratamiento de los tumores sólidos. Sin embargo, estos fármacos (como cualquier otro) también van a ocasionar efectos adversos, los cuales tenemos que tomar en cuenta para poder prevenir y estar alertas por si alguno de ellos se llega a presentar durante el tratamiento del paciente. En la Tabla 3 se pueden observar las reacciones adversas más comunes que se han relacionado a estos fármacos.

Tabla 3. Reacciones adversas asociadas a compuestos derivados del platino. [11]

Compuesto	Reacciones adversas más comunes
<i>Cisplatino</i>	Nefrotoxicidad, hipomagnesemia, hiponatremia, ototoxicidad, anemia, leucopenia, trombocitopenia, neuropatía periférica, extravasación, náusea, vómito, neuropatías, neurotoxicidad, etc.
<i>Carboplatino</i>	Nefrotoxicidad, hipocalcemia, hipokalemia, hipomagnesemia, hiponatremia, náusea, vómito, anemia, pérdida de la visión, dolor abdominal, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, etc.
<i>Oxaliplatino</i>	Nefrotoxicidad, dolor abdominal, pérdida del apetito, constipación, náusea, vómito, anemia, leucopenia, trombocitopenia, fatiga, tos, edema, acidosis metabólica, colitis, angioedema, etc.

1.6 Reacciones de nefrotoxicidad en pacientes pediátricos.

El riñón es particularmente sensible a RAMs. Esto sucede ya que el riñón es el órgano encargado de la eliminación de la mayoría de los metabolitos de nuestro cuerpo. Esto lo expone a altas concentraciones de los fármacos que se consumen; además, el transporte renal puede llevar a la acumulación de éstos en las células renales. [19] Otra razón por la que el riñón es muy sensible a las RAMs es que éste recibe el 25% del gasto cardíaco y cuenta con una gran superficie endotelial que se encuentra en contacto directo y prolongado con la sangre y todas las sustancias que se transportan a través del torrente sanguíneo, como pueden ser los fármacos. [20]

La nefrotoxicidad se define como “la lesión renal provocada de forma directa o indirecta por fármacos”. Esta resulta de varios factores: la toxicidad del medicamento, la exposición a él y los riesgos intrínsecos del paciente, como lo son enfermedades concomitantes, su genética, su exposición a factores de riesgo, etc.

Esta nefrotoxicidad desencadenará otras complicaciones en el paciente, como alteraciones en los glomérulos, intersticio o túbulos renales y el tipo de alteración funcional que puede producir va desde insuficiencia renal tanto aguda como crónica hasta uropatías obstructivas tóxicas, nefropatías agudas y crónicas, y síndromes nefróticos. [19, 20, 21]

La insuficiencia renal, comúnmente conocida también como “falla renal” es una afección que provoca que los riñones pierdan la capacidad de eliminar los desechos y equilibrar los fluidos, ocasionando desequilibrios de múltiples solutos que aparecen naturalmente en la

sangre y en la orina y, por lo tanto, comprometiendo el funcionamiento normal del cuerpo. [22]

Existen dos principales tipos de insuficiencia renal: la aguda y la crónica. La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como un deterioro severo de la función renal, el cual requiere de terapia de reemplazo renal. Por otro lado, la insuficiencia renal crónica (IRC) se refiere a cuando el deterioro de la función renal ocurre progresivamente. [19]

Una de las principales causas de muerte a escala nacional es la insuficiencia renal. En México, ésta ocupa el onceavo lugar para la población total, con más de 13 mil muertes en el 2009, teniendo una tendencia ascendente. En cuanto a población pediátrica, se estima que ocurren 395 muertes por insuficiencia renal por año. [23]

Como se mencionó anteriormente, entre los principales fármacos que ocasionan nefrotoxicidad se encuentran los compuestos derivados del platino. Sin embargo, también es importante mencionar a los antibióticos (vancomicina, amikacina), a los analgésicos (ketorolaco, meperidina) y los antifúngicos (caspofungina, anfotericina B). Por lo tanto, es importante monitorear a cualquier paciente que tome estos medicamentos, ya que es muy probable que pueda sufrir de alguna enfermedad renal en el futuro. [23, 24]

Además del mecanismo intrínseco del fármaco, existen otros factores para la aparición de RAMs, como lo son la calidad del producto (que está estrechamente asociada al fabricante del mismo), al proceso necesario para que dicho fármaco llegue al consumidor (donde se pueden mencionar a todos los errores de medicación) y al mismo metabolismo y genética del paciente, así como su estado clínico. [24]

1.7 Nefrona.

Para poder entender un poco más de qué es la nefrotoxicidad, es importante tomar en consideración las funciones de la nefrona y qué le ocurre cuando sufre un daño. La nefrona (fig. 5) es la unidad funcional del riñón; es un grupo de células epiteliales especializadas en transporte de solutos y agua que se encuentran dispuestas dentro del parénquima renal. Éstas llevan a cabo la filtración, reabsorción y secreción, que son los procesos centrales de la función renal.

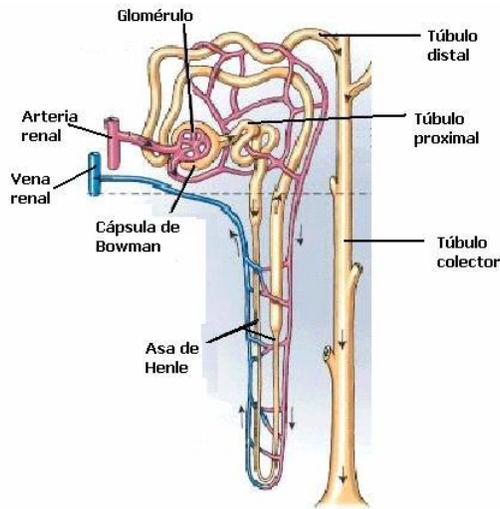


Figura 5. Estructura de la nefrona.

Cada riñón tiene casi un millón de nefronas, las cuales no se regeneran. La pérdida de las nefronas es un proceso gradual que comienza alrededor de los 40 años, en el cual se pierden aproximadamente 1% de nefronas por año. Este proceso se puede acelerar por lesiones ocasionadas por tóxicos o desechos metabólicos y por trastornos inmunológicos. [25]

La nefrona se divide en 5 partes: glomérulo, túbulo contorneado proximal (TCP), asa de Henle, túbulo contorneado distal (TCD) y túbulo colector.

El glomérulo es la primera porción de la nefrona en la cual ocurre el proceso de filtración; se compone de la arteriola aferente, los capilares glomerulares, la arteriola eferente y la cápsula de Bowman. [25] La cápsula de Bowman se integra con células epiteliales que rodean a los capilares glomerulares, de tal manera que el filtrado se recolecta dentro de ésta cápsula; a este filtrado se le llama ultrafiltrado glomerular (UFG). El UFG se va a desplazar a través de los túbulos renales donde se someterá a procesos de reabsorción y secreción que lo convertirán en orina. [26, 27]

El túbulo contorneado proximal es la porción de la nefrona que está inmediatamente después de la cápsula de Bowman. Las células del TCP son metabólicamente activas, ya que realizan cerca del 70% de la reabsorción de agua y solutos en el UFG. En esta porción se reabsorbe el 100% de sustancias como glucosa y aminoácidos y se secretan los fármacos que van a ser excretados por orina. [25, 27]

Inmediatamente después del TCP se encuentra el asa de Henle, la cual desempeña una función sumamente importante en la concentración y dilución urinaria. En el asa de Henle se reabsorbe entre el 20 y el 30% del sodio, potasio y calcio; así como el 35% del cloruro y el 15% de agua.

Cuando el UFG deja el asa de Henle, sigue por el túbulo contorneado distal, donde se reabsorbe del 10 al 15% de agua y cierta cantidad de sodio y cloruro. También se secretan iones de hidrógeno y potasio. [25]

En la última parte de la nefrona, el túbulo colector, ocurre la regulación fina de la excreción urinaria de sodio, potasio, hidrógeno, bicarbonato, etc. También ocurre la reabsorción facultativa de agua, ya que en este punto ya ha sido reabsorbida del 90 al 95% del agua y los solutos filtrados ya regresaron al torrente sanguíneo. Las bombas de sodio-potasio en las células del túbulo colector se encargan de mover sodio hacia el líquido intersticial (y luego al plasma sanguíneo) mientras que mueven potasio desde el líquido intersticial hacia el túbulo colector. [25, 27]

Toda esta estructura es sensible a la acción de fármacos, especialmente en los túbulos contorneados proximal y distal, que están constituidos por células especializadas que tienen mucha actividad metabólica. [24] Por lo tanto, la acumulación de fármacos en estas estructuras va a ocasionar que la nefrona no funcione de forma correcta y se verán afectadas la filtración, reabsorción y secreción, lo que representa insuficiencia renal. [25]

1.8 Mecanismo de nefrotoxicidad de los compuestos derivados del platino.

La vía principal de eliminación de los compuestos derivados del platino es el riñón. La fracción ultrafiltrable de los mismos es activamente secretada, y posiblemente reabsorbida de forma activa en este órgano. [21]

El mecanismo exacto de producción de la nefrotoxicidad permanece sin aclarar, pero existen múltiples estudios que explican algunas de las disfunciones que provoca. [28]

Cuando los compuestos derivados del platino se disuelven, se produce una hidratación del fármaco, y esta reacción parece ser importante en la acción nefrotóxica. [28] También se ha observado que la generación de radicales libres y la subsecuente peroxidación lipídica podría tener un papel, al menos en parte, en la inducción de nefrotoxicidad por compuestos derivados del platino. [21]

La acción principal de los compuestos derivados del platino es la inhibición de la síntesis de DNA, lo que puede conllevar a la letalidad celular. Así, el mayor daño es causado en el ADN mitocondrial, afectando a la síntesis de proteínas y, secundariamente, alterando los sistemas de transporte de las células tubulares. Las mitocondrias, por acción de estos compuestos, generan radicales libres y peroxidan los lípidos de la membrana, siendo esta alteración importante en la progresión de la lesión en el túbulo proximal. [29,30]

Se ha descrito una reducción del flujo plasmático renal en los pacientes tratados con compuestos derivados del platino. Este suceso puede influir reduciendo la liberación de estos compuestos en las zonas de secreción activa del riñón, lo que implica que la unión a zonas intracelulares aumente y se ocasione la saturación de estas zonas. [21] Esto a su vez, puede reducir la proporción en la que estos fármacos son transportados a la luz tubular, con lo que desciende el aclaramiento renal y se producen niveles plasmáticos más elevados.

Por todo lo mencionado anteriormente, es que se observa un aumento de la toxicidad con la repetición de ciclos sucesivos de los compuestos derivados del platino. [29] Otro punto que vale la pena resaltar es la duración de la infusión del fármaco, que puede ser determinante en la disponibilidad del mismo, debido a esta capacidad de saturación en la reabsorción tubular. [21]

Cabe aclarar que la nefrotoxicidad de estos compuestos es dosis-dependiente y con efecto acumulativo, manifestándose en un 30-40% de los pacientes. Por lo tanto, a pesar de que no se conoce exactamente el mecanismo mediante el cual ocurre, es muy importante seguir estudiando estos tres fármacos para así poder comprender mejor el daño que le hacen a los riñones y, de esta forma, poder prevenir dicho daño. [21]

Además de lo mencionado anteriormente, también existen factores intrínsecos del paciente que pueden ocasionar que el riesgo de nefrotoxicidad aumente. Ejemplos de estos factores son las variaciones genéticas, como los cambios de un solo nucleótido (SNP), que pueden alterar la expresión o actividad de ciertas proteínas, haciendo al paciente más susceptible de padecer la enfermedad. [41] Otro de los factores que aumenta el riesgo de nefrotoxicidad es la edad, ya que se sabe que los pacientes pediátricos siguen en crecimiento y desarrollo, ocasionando que su morfología, fisiología y patología tengan características diferentes a las de un paciente adulto. Estas diferencias se acentúan cuanto menor sea la edad del paciente pediátrico, por lo que normalmente se dice que los niños menores de 5 años,

corren más riesgo de sufrir nefrotoxicidad. [42] Por otro lado, a pesar de que todavía no está comprobado en población pediátrica, se sabe que el riesgo de nefrotoxicidad aumenta en el sexo femenino. [41]

1.9 Desequilibrios electrolíticos y nefrotoxicidad.

Los electrolitos séricos son minerales con carga eléctrica que se encuentran en la sangre y que ayudan a controlar el equilibrio ácido-base en el cuerpo. Asimismo, controlan la actividad muscular y nerviosa, el ritmo del corazón y otras funciones importantes. Los principales electrolitos séricos son: sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio. [31] Estos electrolitos son parte de los metabolitos de nuestro cuerpo, por lo que son filtrados, reabsorbidos y excretados mediante el riñón; esto permite que siempre exista una concentración específica de cada uno de los electrolitos en sangre y en orina, a lo que se le llama un valor de referencia. [20]

Una forma de detectar la nefrotoxicidad es mediante el análisis de electrolitos séricos. Si éstos se encuentran fuera de los valores de referencia, entonces se tiene un desequilibrio electrolítico, el cual nos va a servir como un indicador de falla renal, ya que, como todos los electrolitos séricos se reabsorben y secretan en la nefrona (fig. 5), si hay algún desequilibrio, esto nos puede indicar que la nefrona no está funcionando de manera correcta. [25]

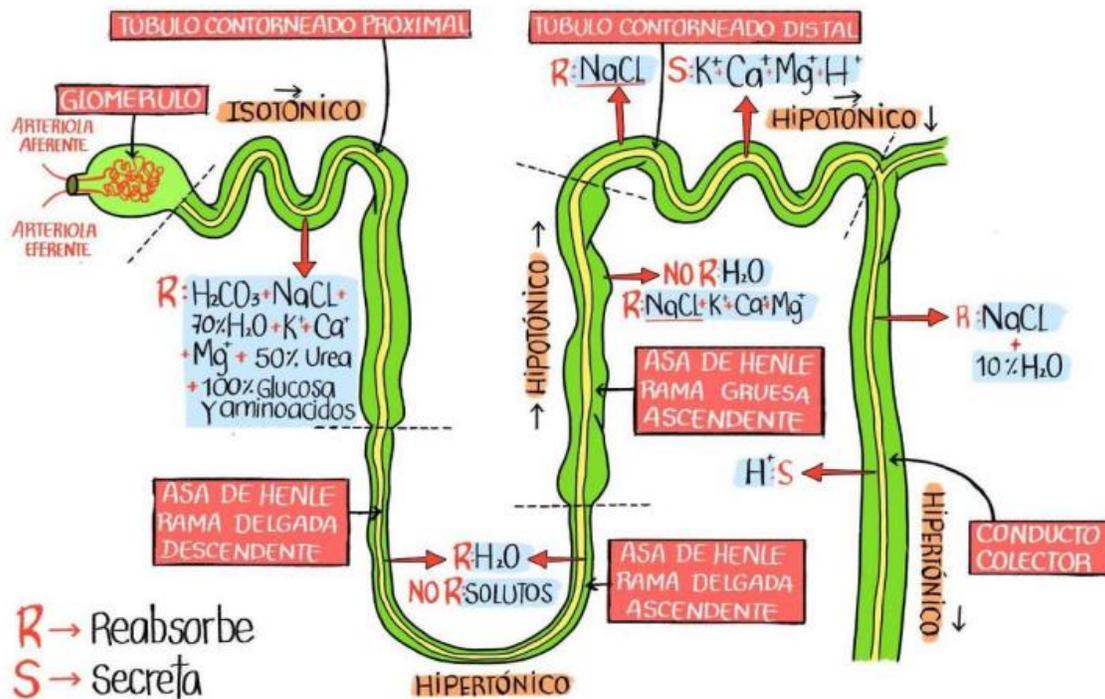


Figura 6. Absorción y secreción de electrolitos séricos en la nefrona. [32]

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, uno de los pilares del manejo del daño renal asociado a nefrotóxicos es la determinación sérica de los niveles de electrolitos y la corrección de desequilibrios electrolíticos. [20] De esta forma, se puede evitar que la nefrotoxicidad termine por ocasionar una insuficiencia renal. [24]

A efectos epidemiológicos, la mayor parte de los estudios sobre nefrotoxicidad consideran únicamente la cifra de creatinina sérica (sin tomar en cuenta ningún valor de electrolitos séricos), lo que obstaculiza un análisis preciso y completo de la magnitud real del problema. [20]

Existen dos desequilibrios electrolíticos por cada electrolito sérico, ya que puede sobrepasar los valores de referencia o estar debajo de ellos. En la Tabla 4 se pueden observar cada uno de los desequilibrios electrolíticos, su definición y las complicaciones que éstos pueden ocasionar.

Tabla 4. Desequilibrios electrolíticos en sangre. [25]

Desequilibrio electrolítico	Definición	Complicaciones más comunes
<i>Hiponatremia</i>	Concentración sérica de sodio menor a 130 mmol/L	Debilidad, espasmos y calambres musculares. Convulsiones.
<i>Hipernatremia</i>	Concentración sérica de sodio mayor a 147 mmol/L	Edema agudo pulmonar, infarto cerebral, edema cerebral, hiperglucemia.
<i>Hipokalemia</i>	Concentración sérica de potasio menor a 3.5 mmol/L	Ritmos cardiacos anormales, ocasionando incluso que el corazón se detenga.
<i>Hiperkalemia</i>	Concentración sérica de potasio mayor a 5.1 mmol/L	Alteraciones graves del sistema de conducción cardiaco y arritmias, incluida la fibrilación ventricular.
<i>Hipomagnesemia</i>	Concentración sérica de magnesio menor a 1.6 mg/dL	Mayor excitabilidad neuronal y predisposición al desarrollo de arritmias cardiacas. Calcificación vascular.
<i>Hipermagnesemia</i>	Concentración sérica de magnesio mayor a 3.2 mg/dL	Reducción de la presión sanguínea que puede llevar a hipotensión.
<i>Hipocloremia</i>	Concentración sérica de cloro menor a 96 mmol/L	Insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar, enfermedad de Addison.
<i>Hipercloremia</i>	Concentración sérica de cloro mayor a 107 mmol/L	Debilidad, mareos, pérdida de peso, deshidratación, hormigueo en manos y pies, contracciones musculares.

<i>Hipofosfatemia</i>	Concentración sérica de fósforo menor a 2.7 mg/dL	Perturbaciones neuromusculares, rabdomiólisis, convulsiones, coma y muerte.
<i>Hiperfosfatemia</i>	Concentración sérica de fósforo mayor a 6.6 mg/dL	Afectaciones en la salud ósea, empeoramiento de la enfermedad renal, aumento del riesgo de muerte.
<i>Hipocalcemia</i>	Concentración sérica de calcio menor a 8 mg/dL	Calambres musculares, confusión y depresión, rigidez y dolor muscular, delirio y alucinaciones.
<i>Hipercalcemia</i>	Concentración sérica de calcio mayor a 11.5 mg/dL	Malestar estomacal, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor en huesos y debilidad muscular, formación de cálculos renales y afectaciones del corazón y cerebro.

Los compuestos derivados del platino, como se menciona anteriormente, son muy nefrotóxicos, por lo que van a ocasionar también desequilibrios electrolíticos. A pesar de que no todos son reportados como RAMs asociadas a estos fármacos, es importante aclarar que la mayoría de los electrolitos séricos van de la mano; es decir, cuando baja uno sube el otro o viceversa. [25, 31] En la Tabla 3 se observan las incidencias reportadas en población pediátrica de los desequilibrios electrolíticos provocados por compuestos derivados del platino.

En esta misma tabla se puede observar que la literatura separa comúnmente la nefrotoxicidad de los desequilibrios electrolíticos, reportándolo como reacciones adversas independientes. Sin embargo, es importante que estas reacciones adversas dejen de tomarse como reacciones independientes y, en su lugar, que los desequilibrios electrolíticos empiecen a relacionarse directamente con nefrotoxicidad para que, de esta forma, la prevención y tratamiento pueda suceder en cuanto antes.

Tabla 5. Incidencias de desequilibrios electrolíticos y nefrotoxicidad como reacción adversa a compuestos derivados del platino. [11]

Compuesto	RAM	Incidencia
<i>Cisplatino</i>	Hipomagnesemia	76%
	Hiponatremia	30%
	Nefrotoxicidad	28%
<i>Carboplatino</i>	Hiponatremia	47%

	Hipomagnesemia	43%
	Hipocalcemia	31%
	Hipokalemia	28%
	Nefrotoxicidad	28%
<i>Oxaliplatino</i>	Nefrotoxicidad	>10%

Es posible clasificar a la nefrotoxicidad por grados según lo siguiente:

- *Grado 0*: función renal normal
- *Grado 1*: desequilibrios electrolíticos sin acompañamiento de otros síntomas y un aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 1.5 arriba del valor de referencia
- *Grado 2*: necesidad de suplementación con electrolitos por menos de 3 meses y/o aumento de la creatinina sérica de 1.5 a 1.9 veces arriba del valor de referencia
- *Grado 3*: aumento de la creatinina sérica de 2 a 2.9 veces arriba del valor de referencia o necesidad de suplementación con electrolitos séricos por más de 3 meses
- *Grado 4*: aumento de la creatinina sérica mayor o igual a 3 veces arriba del valor de referencia o terapia de reemplazo renal [38]

1.10 Tratamiento utilizado para desequilibrios electrolíticos.

Además de servirnos como indicadores de falla renal, los desequilibrios electrolíticos van a causar muchas otras complicaciones. Por lo tanto, es necesario tratarlos en el momento en el que éstos aparecen. En la tabla 6 se especifican algunos de los tratamientos utilizados para cada uno de los desequilibrios. [25]

Tabla 6. Soluciones y fármacos utilizados para el tratamiento de desequilibrios electrolíticos. [33,34]

Desequilibrio electrolítico	Tratamiento	Tiempo de desaparición del desequilibrio
<i>Hiponatremia</i>	Solución salina normal (0.9%)	2-6 horas
	Diuréticos o antagonistas de la vasopresina	2-4 días
<i>Hipernatremia</i>	Hidratación parenteral	6-8 horas
	Ingesta de líquidos por vía oral	2-5 días

<i>Hipokalemia</i>	Suplementos orales de potasio	1-3 días
	Suplementos intravenosos de potasio	1-2 horas
	Cloruro de potasio	6-18 horas
<i>Hiperkalemia</i>	Diurético de asa	1-4 días
	Sulfonato de poliestireno de sodio	6-12 horas
	Ciclosilicato de sodio y circonio	4-8 horas
<i>Hipomagnesemia</i>	Sales de magnesio por vía oral	2-4 días
	Sulfato de magnesio	4-8 horas
<i>Hipermagnesemia</i>	Gluconato de calcio	7-10 horas
	Diuréticos o diálisis	10-24 horas
<i>Hipocloremia</i>	Cloruro de potasio	6-18 horas
	Solución salina normal (0.9%)	4-8 horas
	Solución salina de concentración media (0.45%)	2-4 horas
<i>Hipercloremia</i>	Ingesta de líquidos por vía oral	2-5 días
	Bicarbonato sódico	6-10 horas
<i>Hipofosfatemia</i>	Administración de fosfato por vía oral	2-4 días
	Administración de fosfato por vía intravenosa	4-6 horas
<i>Hiperfosfatemia</i>	Quelantes de fosfato	12-24 horas
	Diuréticos o diálisis	10-24 horas
<i>Hipocalcemia</i>	Gluconato de calcio por vía intravenosa	4-6 horas
	Calcio por vía oral	2-3 días
	Calcio y vitamina D por vía oral	1-2 días
<i>Hipercalcemia</i>	Fosfato por vía oral	3-5 días
	Solución fisiológica y furosemide	4-10 horas
	Bifosfonatos	4-6 horas
	Hemodiálisis	10-24 horas
	Extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroides	2-4 horas
	Calcitriol	4-8 horas

Nota: Cabe aclarar que ninguno de estos desequilibrios se presenta sin tener otra causa subyacente, por lo que también es muy importante tratar dicha causa.

Como se puede observar en la Tabla 6, los desequilibrios electrolíticos no tardan mucho en desaparecer después de su tratamiento. Desafortunadamente, una desventaja de que se traten tan rápidamente, es que se va a enmascarar la nefrotoxicidad que puede estarse presentando y, por lo tanto, una posible falla renal. Tomando en cuenta lo anterior, es importante que el paciente continúe en monitoreo y que se sigan evaluando sus valores de

electrolitos séricos cada que sea posible, así como que se mantenga la vigilancia a otros signos y síntomas que puedan ser indicadores de nefrotoxicidad o de falla renal. [34]

2. Antecedentes

En Vigibase, base de datos global perteneciente a la Organización Mundial de la Salud en la cual se presentan informes de seguridad de los medicamentos mediante casos individuales, se pueden visualizar todos los reportes de sospechas de reacciones adversas de los compuestos derivados del platino. Se puede observar el total de reacciones y su relación con los desequilibrios electrolíticos reportados al día 21 de agosto del 2023 en la Tabla 7.

Tabla 7. Reportes de RAMs en vigibase asociadas a compuestos derivados del platino al día 21/08/2023.

RAMs reportadas	Compuesto		
	<i>Cisplatino</i>	<i>Carboplatino</i>	<i>Oxaliplatino</i>
<i>Totales (n, %)</i>	125,474 (100)	113,875 (100)	126,346 (100)
<i>Nefrotoxicidad (n,%)</i>	380 (0.30)	116 (0.10)	25 (0.02)
<i>Hiponatremia (n,%)</i>	1168 (0.93)	663 (0.58)	220 (0.17)
<i>Hipernatremia (n,%)</i>	38 (0.03)	26 (0.02)	16 (0.01)
<i>Hipokalemia (n,%)</i>	1082 (0.86)	711 (0.62)	537 (0.43)
<i>Hiperkalemia (n,%)</i>	170 (0.13)	109 (0.10)	69 (0.05)
<i>Hipomagnesemia (n,%)</i>	669 (0.53)	360 (0.32)	156 (0.12)
<i>Hipermagnesemia (n,%)</i>	13 (0.01)	5 (0.004)	4 (0.003)
<i>Hipocalcemia (n,%)</i>	409 (0.32)	233 (0.20)	103 (0.08)
<i>Hipercalcemia (n,%)</i>	66 (0.05)	66 (0.06)	23 (0.02)
<i>Hipofosfatemia (n,%)</i>	124 (0.10)	93 (0.08)	39 (0.03)
<i>Hiperfosfatemia (n,%)</i>	15 (0.01)	6 (0.005)	5 (0.004)
<i>Hipocloremia (n,%)</i>	38 (0.03)	14 (0.01)	3 (0.002)
<i>Hipercloremia (n,%)</i>	1 (0.0008)	0 (0.00)	1 (0.0007)
<i>Falla renal (n,%)</i>	907 (0.72)	392 (0.34)	283 (0.22)

En estudios previos, la nefrotoxicidad relacionada a compuestos derivados del platino e identificada mediante desequilibrios electrolíticos se reporta como una reacción adversa con una prevalencia de aproximadamente 50% en la mayoría de ellos. [33,35,36] Asimismo, se ha podido observar que hay una relación entre los desequilibrios electrolíticos (sobre todo hipomagnesemia) y la nefrotoxicidad; sin embargo, estos no son relacionados directamente, ya sea por falta de información, por el tamaño de muestra pequeño, por falta de tiempo de seguimiento o por la falta de consenso acerca de la definición de

nefrotoxicidad. También existen muchos estudios que relacionan directamente la nefrotoxicidad con el tratamiento con compuestos derivados del platino, sin pasar por los desequilibrios electrolíticos. [34,36]

En los estudios mencionados anteriormente, se ha notado una disparidad en cuanto a la definición de nefrotoxicidad, ya que ésta depende de la guía que se consulte. Estas diferencias pueden observarse en la Tabla 8.

Tabla 8. Definiciones de nefrotoxicidad utilizadas.

Guía	Definición utilizada
<i>KDIGO</i>	Incremento mayor o igual al 50% o un aumento mayor o igual a 26.5 $\mu\text{mol/L}$ en la creatinina sérica
<i>pRIFLE</i>	Disminución mayor o igual al 25% en la tasa de filtrado glomerular
<i>Alt-AKI</i>	Presencia de desórdenes electrolíticos y un aumento en la creatinina sérica mayor o igual a 1.5

Algunos de los estudios que han sido publicados y que analizan estos desequilibrios electrolíticos y su asociación con la nefrotoxicidad en pacientes pediátricos que son tratados con compuestos derivados del platino, pueden observarse en la Tabla 9.

Tabla 9. Tabla de evidencia.

Autor / Año / País	Tipo de estudio	Objetivo	Población	Tiempo de seguimiento	Resultados	Terapia de soporte	Limitaciones
Mc. Mahon, et. al. (2018) Estados Unidos	Serie de casos	Analizar la función renal de pacientes que se han tratado con cisplatino, carboplatino o ifosfamida.	N= 23	4 años	61% de los pacientes tuvieron insuficiencia renal aguda relacionada a hipomagnesemia, hiponatremia, hipokalemia o hipofosfatemia.	Sí se considera	No se especifica el tipo de tumor de los pacientes.
Mashhadi, et. al. (2013) Irán	Longitudinal prospectivo	Evaluar la nefrotoxicidad ocasionada por cisplatino en pacientes pediátricos oncológicos.	N= 100	6 años	Hipomagnesemia grado 1 en 18% de los pacientes. Ninguno presentó otros desequilibrios electrolíticos.	No se considera	No se especifica el tipo de tumor de los pacientes. No cuentan con criterios de exclusión definidos.
Paulides, et. al. (2007) Estados Unidos	Longitudinal prospectivo	Determinar la incidencia de hipomagnesemia después de la terapia antineoplásica y analizar el curso de la función renal en una	N= 651	2 años	Hipomagnesemia grado 2 en un solo paciente. Nueve pacientes necesitaron suplementos de magnesio.	No se considera	No presenta datos de otros desequilibrios electrolíticos además de la hipomagnesemia.

		población de niños y adolescentes.			Prevalencia de hipomagnesemia del 8.9%. Incidencia de nefrotoxicidad del 60%		
Zazuli, et. al. (2022)	Cohorte longitudinal prospectivo	Evaluar la incidencia de falla renal en 2 cohortes de pacientes pediátricos en diferentes países.	N= 173 100 Vancouver 73 Ciudad de México	3 años	Desequilibrios más comunes: Hipomagnesemia (88.9%) e hipofosfatemia (24.2%)	Sí se considera	No se relacionan directamente los desequilibrios con la nefrotoxicidad o la falla renal
Jiménez-Triana, et. al. (2015)	Cohorte retrospectivo	Evaluar la incidencia y severidad de la nefrotoxicidad por cisplatino en pacientes pediátricos	N= 54	1 año	75.9% de los pacientes tuvieron nefrotoxicidad: 33.3% grado 1, 9.2% grado 2 y 33.3% grado 3.	Sí se considera	No relacionan los desequilibrios electrolíticos con la nefrotoxicidad.

Como se puede ver en la Tabla 9, existen estudios que, a pesar de que no toman los desequilibrios electrolíticos como un factor definitivo para el diagnóstico de falla renal, sí los asocian con nefrotoxicidad. Se ha visto que los pacientes que presentan estos desequilibrios frecuentemente terminan teniendo falla renal en aproximadamente 1 o 2 años. En general, no hay un tiempo definido, ya que muchos de los estudios no hacen un seguimiento a largo plazo. [21]

A pesar de que las reacciones de nefrotoxicidad en niños que son ocasionadas por compuestos derivados del platino son bien conocidas, se carece de mucha información de su relación con los desequilibrios electrolíticos; prueba de esto es que no hay muchos estudios que los relacionen.

Por ejemplo, en el artículo de Zazuli, et. al., en el cual se utilizan tres definiciones distintas de nefrotoxicidad, se reporta a la hipomagnesemia como el desequilibrio electrolítico más común (88.9%); sin embargo, con dos de las definiciones, no es asociado directamente con la nefrotoxicidad encontrada, que fue de un 78%. Sin embargo, cabe aclarar que la tercera definición de nefrotoxicidad utilizada, la Alt-AKI, que ya considera la presencia de DE, da un porcentaje de 91.8%, el cual es mucho mayor en comparación con las otras dos definiciones. Por lo tanto, podríamos decir que, al incluir a los DE en la definición de nefrotoxicidad, ésta se detectará en mayor proporción. [36]

Otro ejemplo que vale la pena resaltar es el estudio de reacciones adversas realizado del 2014 al 2017 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el cual se reportaron 134 (7.6%) desequilibrios electrolíticos y no fue reportado ningún caso de nefrotoxicidad. [35]

Una de las causas de esta falta de información puede ser la falta de notificación y, a su vez, esta falta de notificación puede deberse a múltiples causas: desconocimiento de la severidad de la reacción, asunción de que, como ya es conocida, no debe reportarse o incluso desinterés por la notificación de reacciones adversas.

Esta notificación es parte esencial de la Farmacovigilancia, ya que nos sirve para detectar, evaluar, comprender y prevenir estas reacciones adversas que se presentan a los compuestos derivados del platino (y, en general, cualquier reacción adversa). Es por esto que es fundamental fomentar la notificación adecuada tanto del personal de salud como del mismo paciente.

3. Planteamiento del problema

Los tumores sólidos son de los tipos de cáncer con mayor tasa de mortalidad. Para su tratamiento, se utilizan comúnmente compuestos derivados del platino, como lo son el cisplatino, el carboplatino y el oxaliplatino.

Estos fármacos, además de ser muy efectivos para eliminar el tumor, también son sumamente nefrotóxicos. Esta nefrotoxicidad puede visualizarse, entre otros signos y síntomas, a través de desequilibrios electrolíticos; los cuales, a su vez, nos van a servir como un indicador de falla renal, por lo que se vuelven clínicamente relevantes.

En México, a pesar de que se conoce la asociación de estos fármacos con desequilibrios electrolíticos, éstos no son asociados a nefrotoxicidad, y muchas veces ni siquiera se notifican. Prueba de esto es que no existe mucha información reportada acerca de ellos, además de que no hay información sobre la severidad con la que se presentan.

4. Justificación

El presente trabajo busca describir la frecuencia, la severidad y el tiempo de aparición de los desequilibrios electrolíticos que se presentan como reacción adversa a los compuestos derivados del platino, indicando nefrotoxicidad y, de esta forma, generar un mejor entendimiento acerca de estos desequilibrios. A mayor entendimiento de esta reacción adversa, se podrán generar factores pronóstico y estrategias de prevención. Asimismo, podrá hacerse conciencia acerca de la importancia de su notificación, esperando que ésta pueda aumentar.

De igual forma, se plantea la posibilidad de que este proyecto sirva para como base para realizar cuestionamientos que se prueben posteriormente en otros proyectos de investigación y, que, de esta forma, se puedan responder todas las preguntas que se han generado alrededor del tema.

5. Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia con la que se presenta nefrotoxicidad como sospecha de reacción adversa al tratamiento basado en compuestos derivados del platino en pacientes pediátricos con tumores sólidos, hospitalizados en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

6. Objetivo

Detectar la nefrotoxicidad que se presenta como sospecha de reacción adversa al tratamiento basado en compuestos derivados del platino en pacientes pediátricos con tumores sólidos, hospitalizados en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

7. Objetivos específicos

- Describir las características demográficas y clínicas de la población, incluyendo los datos de laboratorio de electrolitos séricos.
- Determinar la frecuencia de aparición de los desequilibrios electrolíticos encontrados.
- Identificar los desequilibrios electrolíticos encontrados y clasificarlos según su severidad, con base en la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.
- Describir el fenómeno de nefrotoxicidad como sospecha de reacción adversa al tratamiento basado en compuestos derivados del platino.
- Analizar si hay relación entre los desequilibrios electrolíticos y las definiciones de nefrotoxicidad a través del tiempo
- Comparar con estudios previos del hospital los resultados obtenidos
- Notificar oportunamente todos los desequilibrios electrolíticos a la unidad de Farmacovigilancia correspondiente.

8. Metodología

8.1 Diseño del estudio

El estudio realizado es de tipo observacional, longitudinal ambispectivo y analítico. En la Figura 7 se puede observar una representación del seguimiento realizado durante este estudio.

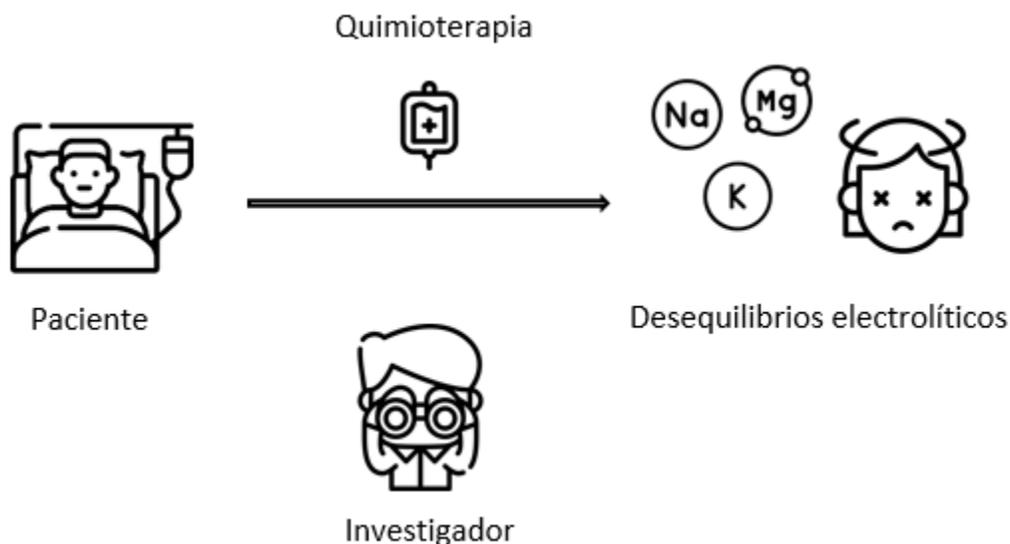


Figura 7. Diagrama de seguimiento del estudio.

8.2 Universo del estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de algún tipo de tumor sólido, hospitalizados en el servicio de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez

8.3 Periodo del estudio

El estudio consideró los ingresos hospitalarios del 31 de enero del al 13 de octubre del 2023.

8.4 Selección de pacientes

La selección de pacientes se realizó mediante un muestreo de conveniencia, utilizando los criterios de inclusión y exclusión que pueden observarse en la Tabla 10.

La unidad de análisis es el evento de hospitalización.

Tabla 10. Criterios de inclusión y exclusión.

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
Pacientes pediátricos hospitalizados en el servicio de Hemato-Oncología del HIMFG	Pacientes que cuenten con alguna comorbilidad que, por si misma, ocasione desequilibrios electrolíticos (como el Tumor de Wilms)
Pacientes que cuenten con un diagnóstico de tumor sólido	Pacientes que se encuentren en cuidados paliativos
Pacientes que como parte de su tratamiento quimioterapéutico estén recibiendo algún compuesto derivado del platino	Pacientes que no cuenten con la información suficiente, sea cual sea la causa.

En cada evento de hospitalización, se registraron los datos demográficos (talla, edad, sexo, etc.) y clínicos (diagnóstico, quimioterapia administrada, medicamentos concomitantes, etc.) de los pacientes. Asimismo, se recolectaron los valores de seis electrolitos séricos (sodio, potasio, magnesio, cloro, fósforo y calcio) que aparecían en todos los resultados de laboratorio del paciente, empezando desde el resultado más cercano a la última administración de quimioterapia. Toda esta información fue obtenida de dos formas distintas:

- *Fuentes de datos primarias:* comunicación directa con el paciente, familiares y personal de salud.
- *Fuentes de datos secundarias:* expedientes clínicos físicos y electrónicos, hojas de enfermería y reportes de laboratorio.

8.5 Detección y clasificación de desequilibrios electrolíticos

Para la detección de los desequilibrios electrolíticos, se utilizaron los criterios de la Tabla 4. Éstos fueron evaluados según la siguiente definición: “se considera un solo evento de desequilibrio electrolítico hasta que existe una recuperación total del mismo. Si hay una recuperación y posteriormente aparece de nuevo el mismo desequilibrio, éste deberá ser tomado como un evento diferente”. [36]

Una vez que estos desequilibrios fueron detectados, se clasificó cada uno de ellos según su severidad (del 1 al 5), utilizando como base la CTCAE v.5.0. [16]

8.6 Notificación al área de Farmacovigilancia

Todas las sospechas de reacciones adversas que se encontraron en este estudio fueron notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia correspondiente.

8.7 Plan de análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó la herramienta "IBM SPSS Statistics 25".

Al hacer el análisis de los datos obtenidos, las variables cuantitativas tuvieron una distribución normal, por lo que fueron reportadas mediante su media y desviación estándar. Por otro lado, todas las variables cualitativas fueron reportadas mediante frecuencias y porcentajes.

Para la diferencia entre grupos que incluyeran las variables cuantitativas se realizó prueba t de student y se obtuvo el valor de p correspondiente. Para las variables cualitativas se realizó la prueba de chi cuadrada para tamaños de muestra inferiores a 5 y prueba de Fisher.

Por último, los factores de riesgo asociados a la nefrotoxicidad ocasionada por compuestos derivados del platino con mayor incidencia se estimaron mediante Riesgos Relativos (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC95%) para cada una de las variables independientes cualitativas. Se consideró como estadísticamente significativo cuando los intervalos de confianza no cruzaron la unidad, además de presentar una $p < 0.05$.

8.8 Tamaño de muestra

Al realizar el cálculo del tamaño de muestra tomando en cuenta la incidencia de nefrotoxicidad reportada en la literatura (10%), se obtuvo un total de 68 pacientes necesarios para el estudio.

8.9 Tipo de muestreo

Por cuestiones de tiempo, se realizó un muestreo por conveniencia de pacientes hospitalizados consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión especificados en la Tabla 10 en el periodo del 31 de enero al 13 de octubre del 2023.

8.10 Procedimiento

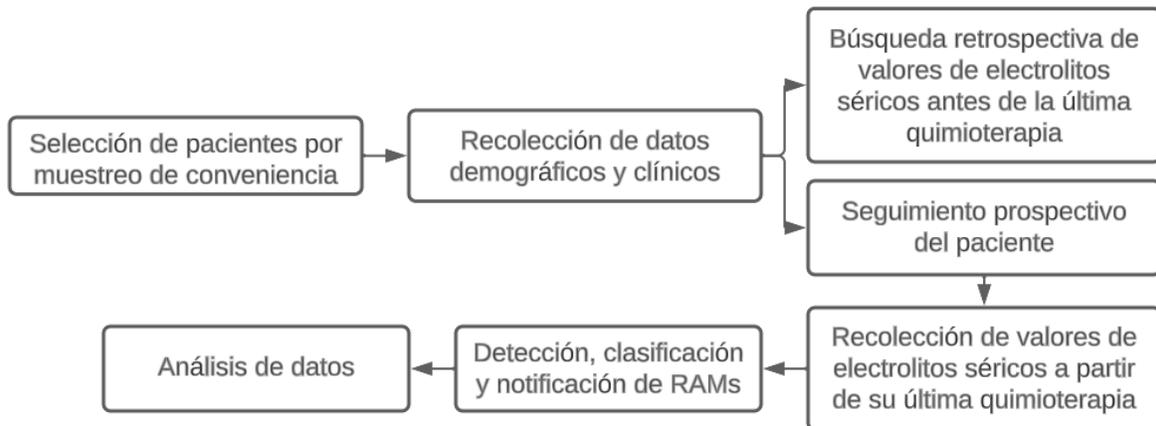


Figura 8. Procedimiento del estudio.

8.11 Aspectos éticos

Con base en el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente estudio, al ser un estudio observacional, se clasifica como una investigación sin riesgo. Lo anterior se refiere a “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”. [37]

Además, este estudio se apegó a la declaración de Helsinki de 1964 y forma parte del estudio aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México (código de registro: HIM/2017/126 SSA-331 1461)

9. Resultados

En la Tabla 11 se presenta la información demográfica y clínica de la población incluida en el estudio, y en la Tabla 12 se muestra la medicación utilizada (incluyendo no solo compuestos derivados del platino, sino también medicación concomitante).

Tabla 11. Características demográficas y clínicas de la población

<i>Característica</i>	<i>Total de eventos (n = 67)</i>	<i>Eventos en los que se presentaron DE (n = 43)</i>	<i>Eventos en los que no se presentaron DE (n = 24)</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Edad [años] (Media ± DS)</i>	7.38 ± 5.8	8.12 ± 6.0	6.07 ± 5.3	0.17
<i>Sexo</i>				
Femenino (n, %)	40 (59.7)	23 (53.4)	17 (70.8)	0.51
<i>Peso [kg] (Media ± DS)</i>	25.41 ± 18.0	27.71 ± 19.8	21.29 ± 13.7	0.16
<i>Talla [cm] (Media ± DS)</i>	115.32 ± 38.1	119.61 ± 39.6	107.63 ± 34.8	0.15
<i>Diagnóstico</i>				
Meduloblastoma (n, %)	17 (25.4)	8 (18.6)	9 (37.5)	0.95
Hepatoblastoma (n, %)	11 (16.4)	10 (23.2)	1 (4.2)	0.20
Osteosarcoma (n, %)	10 (14.9)	6 (13.9)	4 (16.7)	0.65
Otros (n, %)	29 (43.3)	19 (44.2)	10 (41.7)	0.55
<i>Días de Hospitalización (Media ± DS)</i>	12.49 ± 11.9	14.35 ± 14.0	9.17 ± 5.4	0.04
<i>Fase de la quimioterapia</i>				
Inducción (n, %)	27 (40.3)	17 (39.5)	10 (41.7)	0.57
Consolidación (n, %)	25 (37.3)	17 (39.5)	8 (33.3)	0.52
Mantenimiento (n, %)	15 (22.4)	9 (20.9)	6 (25)	0.64
<i>Quimioterapéutico administrado</i>				
Cisplatino (n, %)	32 (47.8)	24 (55.8)	8 (33.3)	0.58
Carboplatino (n, %)	34 (50.7)	18 (41.9)	16 (66.7)	0.60
Oxaliplatino (n, %)	1 (1.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	NA

Para el cálculo de los valores de p que se muestran en la tabla se utilizaron tres pruebas estadísticas: t de Student para las variables cuantitativas, prueba exacta de Fisher para variables cualitativas con frecuencia esperada menor a 5 y Chi-cuadrada para variables cualitativas con frecuencia esperada mayor a 5.

Tabla 12. Tratamientos administrados

Medicamento administrado	Total (n = 561)
Quimioterapéuticos	
199 (35.5)	
<i>Cisplatino (n, %)</i>	32 (16.1)
<i>Carboplatino (n, %)</i>	34 (17.1)
<i>Oxaliplatino (n, %)</i>	1 (0.5)
<i>Otros (n, %)</i>	132 (66.3)
Antibióticos	
109 (19.4)	
<i>Cefepime (n, %)</i>	30 (27.5)
<i>Amikacina (n, %)</i>	25 (22.9)
<i>Meropenem (n, %)</i>	17 (15.6)
<i>Otros (n, %)</i>	37 (34.0)
Otras clasificaciones	
253 (45.1)	
<i>AINEs (n, %)</i>	62 (24.5)
<i>Estimulantes de colonias de granulocitos (n, %)</i>	40 (15.8)
<i>Antieméticos (n, %)</i>	24 (9.5)
<i>Anticonvulsivo (n, %)</i>	22 (8.7)
<i>Analgésico (n, %)</i>	18 (7.1)
<i>Otros (n, %)</i>	87 (34.4)

Tabla 13. Desequilibrios electrolíticos encontrados.

DE presentado	Criterio de severidad según CTCAE					
	Total (n= 195)	1	2	3	4	5
<i>Hiponatremia (n,%) < 130 mmol/L</i>	8 (4.1)	0 (0.0)	8 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Hipernatremia (n, %) > 147 mmol/L</i>	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Hipokalemia (n, %) < 3.5 mmol/L</i>	52 (26.7)	30 (57.7)	3 (5.8)	16 (30.8)	3 (5.8)	0 (0.0)
<i>Hiperkalemia (n, %) > 5.1 mmol/L</i>	5 (2.6)	0 (0.0)	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Hipomagnesemia (n, %) < 1.6 mg/dL</i>	48 (24.6)	38 (79.2)	7 (14.6)	3 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Hipocloremia (n, %) < 96 mmol/L</i>	5 (2.6)	1 (20.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
<i>Hipercloruremia (n, %) > 107 mmol/L</i>	43 (22.0)	10 (23.3)	25 (58.1)	6 (13.9)	2 (4.7)	0 (0.0)
<i>Hipocalcemia (n, %) < 8 mg/dL</i>	32 (16.4)	0 (0.0)	30 (93.8)	1 (3.1)	1 (3.1)	0 (0.0)

*No se detectó ningún otro desequilibrio electrolítico además de los reportados

Una vez detectados los desequilibrios electrolíticos presentes en los 67 eventos de hospitalización, se pudo obtener la nefrotoxicidad que se presentó en los mismos, la cual puede observarse en la Tabla 14.

Tabla 14. Nefrotoxicidad detectada.

Total de eventos (n = 67)	Grado de nefrotoxicidad (n, %)			
	1	2	3	4
Eventos que presentaron nefrotoxicidad (n, %)	41 (61.2)	6 (14.6)	4 (9.8)	2 (4.9)
Eventos que NO presentaron nefrotoxicidad (n, %)	---	---	---	---

Además, se realizó la comparación de la nefrotoxicidad que presentaron los pacientes con DE antes y después de su quimioterapia, lo cual puede observarse en la Figura 9.

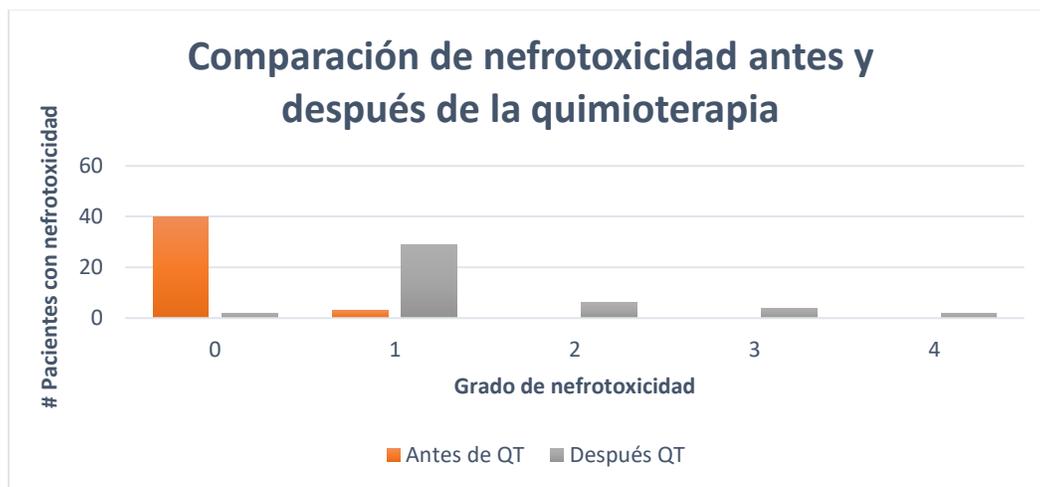


Figura 9. Comparación de nefrotoxicidad antes y después de la quimioterapia.

Haciendo una comparación con otro estudio realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se pudo obtener el cambio que hubo en la nefrotoxicidad reportada en 2015 comparada con la del presente estudio (2023). Esto es relevante ya que se puede deber a múltiples factores, los cuales valdría la pena revisar con más detenimiento en estudios posteriores. Dicha comparación puede observarse en la figura 9.

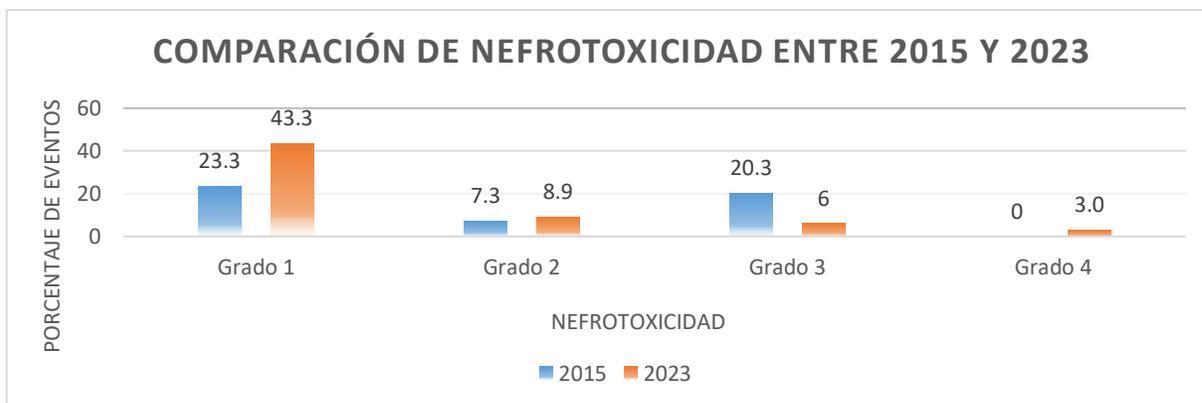


Figura 10. Comparación de nefrotoxicidad entre los años 2015 y 2023.

Asimismo, se realizó la comparación de los tiempos de aparición (tiempo que transcurre entre la administración del quimioterapéutico y la aparición del desequilibrio) y de duración (tiempo que transcurre entre el inicio del desequilibrio y su fin) de todos los desequilibrios electrolíticos encontrados.

Tabla 15. Tiempo de aparición y duración de desequilibrios electrolíticos

Quimioterapéutico	Tiempo promedio de aparición (días)	Tiempo promedio de duración (días)
<i>Cisplatino</i>	5.2	1.5
<i>Carboplatino</i>	5.6	1.4
<i>Oxaliplatino</i>	7.0	1.2

El cálculo de RR (Riesgo Relativo) correspondiente a los factores más importantes que se presentan en la Tabla 11, puede observarse en la Tabla 16.

Tabla 16. RR calculados.

Factor de riesgo		Con DE N= 43 (64.18%)	Sin DE N= 24 (35.82%)	RR (IC 95%)
Edad	<i>Menores de 5 años</i>	16 (37.21)	12	0.83 (0.25-2.83)
	<i>Femenino</i>	23	17	0.78 (0.16-8.80)
Sexo	<i>Meduloblastoma</i>	8	9	1.12 (0.62-13.49)
	<i>Hepatoblastoma</i>	10	1	1.48 (0.32-7.27)
	<i>Osteosarcoma</i>	6	4	1.43 (0.26-3.48)
Diagnóstico	<i>Cisplatino</i>	24	8	1.38 (0.03-2.32)
	<i>Carboplatino</i>	18	16	0.70 (0.30-19.04)
	<i>Oxaliplatino</i>	1	0	1.57 (1.43-1.92)
Quimioterapéutico	<i>Más de 12 días</i>	17	8	1.10 (1.04-1.35)
	<i>Inducción</i>	17	10	0.97 (0.02-1.62)
	<i>Consolidación</i>	17	8	1.10 (1.24-1.87)
Días de hospitalización	<i>Mantenimiento</i>	9	10	0.92 (0.04-4.37)
	<i>Cefepime</i>	9	23	0.48 (0.11-6.11)
	<i>Amikacina</i>	37	8	1.33 (1.11-2.62)
Etapa de quimioterapia	<i>AINEs</i>	13	4	3.39 (0.35-71.90)
	<i>Analgesicos</i>	17	6	0.62 (0.73-7.37)

10. Discusión

La mayoría de datos demográficos y clínicos son muy similares en los pacientes en los que sí presentaron desequilibrios electrolíticos y en los que no los presentaron. Sin embargo, los días de hospitalización de los pacientes que sí presentaron desequilibrios electrolíticos son mucho mayores comparados con los pacientes que no presentaron desequilibrios; además de que el valor de p calculado para este factor es menor a 0.05, indicando una diferencia estadística significativa. Esto es de suma importancia, ya que, mientras más sean los días de hospitalización, mayor es el riesgo de adquirir infecciones asociadas a los cuidados de la salud [39]. Por lo tanto, podemos decir que probablemente la presencia de desequilibrios electrolíticos alarga el tiempo de hospitalización y, por consiguiente, aumenta el riesgo de infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

Por otro lado, casi todos los pacientes que tienen diagnóstico de hepatoblastoma presentaron desequilibrios electrolíticos. Esto puede deberse a la etiología de la enfermedad, ya que el hígado es encargado de filtrar muchas de las sustancias dañinas de la sangre para que éstas puedan salir del cuerpo; muchas de estas sustancias, cuando no son filtradas correctamente, pueden unirse a los electrolitos séricos, ocasionando una retención o una eliminación excesiva de los mismos. [40]

También es importante resaltar la diferencia entre los pacientes que recibieron cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Un poco más del 50% de los pacientes que recibieron cisplatino presentaron desequilibrios electrolíticos, mientras que más del 60% de pacientes que recibieron carboplatino no los presentaron. Esto nos puede indicar una mayor toxicidad del cisplatino, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura. [11,12]

Por otro lado, la amikacina es el segundo antibiótico más utilizado como medicación concomitante a la quimioterapia con compuestos derivados del platino. Esto es muy alarmante, ya que como se ha mencionado anteriormente, la amikacina es un fármaco sumamente nefrotóxico y estaría contribuyendo a la nefrotoxicidad causada por la quimioterapia, aumentando el riesgo de que esta reacción se presente en los pacientes. Por lo tanto, es importante que las estrategias de prevención se centren no únicamente en el tratamiento estudiado; sino también en la medicación concomitante, para ayudar a disminuir riesgos de cualquier reacción adversa a medicamentos. Este mismo punto puede demostrarse posteriormente, con el valor del RR calculado. Con dichos resultados,

podemos decir que el riesgo que tienen estos pacientes de presentar nefrotoxicidad aumenta en un 1.33% si son tratados con amikacina como medicación concomitante.

Contrario a lo que dice la literatura, la hipomagnesemia no fue el desequilibrio más frecuente. Esto puede deberse a que en 65 de los 67 eventos de hospitalización estudiados se administró algún tipo de medicación preventiva (suplementos de magnesio) antes de la aplicación de la quimioterapia, ya que, como se sabe, éste es el desequilibrio electrolítico asociado a los compuestos derivados del platino más conocido y sí se toman estrategias preventivas para evitarlo, al contrario de cualquier otro de los desequilibrios.

El desequilibrio electrolítico más frecuente fue la hipokalemia, lo cual puede deberse a que los compuestos derivados del platino son capaces de producir grandes pérdidas de potasio en el asa de Henle, ocasionando este desequilibrio. Esto sí coincide con los datos encontrados en la literatura, ya que la hipokalemia también es un desequilibrio electrolítico comúnmente reportado como reacción adversa a este grupo de fármacos.

Siguiendo con este análisis, el tercer desequilibrio más frecuente fue la hipercloremia, lo cual llama mucho la atención ya que es uno de los desequilibrios que menos se reporta como reacción adversa a compuestos derivados del platino. Sin embargo, se sabe que la hipercloremia es un signo de acidosis metabólica, la cual es comúnmente ocasionada por tubulopatías (ocasionadas, a su vez, por nefrotoxicidad). Por lo tanto, es muy probable que la hipercloremia no se reporte y que, en su lugar, se reporte la acidosis metabólica. En este estudio no se puede analizar la presencia o ausencia de acidosis ya que no se cuenta con gasometrías de los pacientes incluidos.

Por otro lado, la mayoría de los desequilibrios son de grado de severidad 2. Sin embargo, es importante resaltar los siete desequilibrios que fueron grado 4, ya que este grado indica que la vida del paciente estuvo comprometida a causa de dichos desequilibrios, lo que hace aún más énfasis en la importancia clínica de los mismos, así como en su prevención.

En 41 eventos de hospitalización hubo datos de nefrotoxicidad; esto llama mucho la atención, ya que fueron 43 eventos en los que se presentaron desequilibrios electrolíticos. Por lo tanto, casi todos los eventos que presentaron desequilibrios electrolíticos fueron compatibles con la definición de nefrotoxicidad utilizada, lo que indica que los desequilibrios electrolíticos sí deben asociarse casi directamente con nefrotoxicidad y no deben ser pasados por alto.

Además, realizando la comparación del estudio realizado en el hospital en el año 2015 con el presente estudio, se observa un incremento en la nefrotoxicidad actual. Existen muchos factores que podrían ocasionar este incremento tan drástico, como el cambio de los protocolos de quimioterapia que ha habido a lo largo de los años, las marcas utilizadas, las comorbilidades de los pacientes incluidos, entre muchas otras cosas. Sin embargo, con los datos recolectados en este estudio, no es posible concluir cuál de estos factores ha sido el determinante.

Por otro lado, realizando la comparación de esta misma nefrotoxicidad antes y después de la administración de la quimioterapia en los 43 pacientes que presentaron DE, se puede observar claramente que dicha nefrotoxicidad aumenta, habiendo muy pocos pacientes con nefrotoxicidad antes de la administración de la quimioterapia. Por esto mismo, podemos ver que, en efecto, los compuestos derivados del platino son fármacos que contribuyen a causar nefrotoxicidad en los pacientes que los consumen.

También cabe mencionar que no hay un gran cambio en los tiempos de aparición o duración de los desequilibrios electrolíticos en relación al tipo de quimioterapéutico administrado, lo que puede hacernos pensar que en realidad no hay una gran diferencia entre estos tiempos, sin importar el fármaco aplicado.

Además, algo muy interesante es que, según el cálculo del RR, en los pacientes que tienen más de 12 días de hospitalización, el riesgo de nefrotoxicidad aumenta en un 1.10%. Además, los pacientes que consumen amikacina aumentan su riesgo de nefrotoxicidad en un 1.33%. Esto es alarmante, ya que se puede decir que, además de que presentar nefrotoxicidad alarga normalmente el tiempo de hospitalización, este mismo tiempo actúa como un factor de riesgo para presentarla, por lo que estos 2 factores solamente contribuirán a empeorar la situación del paciente.

Por último, cabe resaltar que se hizo el reporte de las reacciones adversas encontradas al área de Farmacovigilancia del hospital, el cual lo reporta al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

11. Conclusiones

En 61.2% de los 67 eventos estudiados, se presentó nefrotoxicidad; y, en relación a los 43 eventos (64.2%) en los que se presentaron desequilibrios electrolíticos, la nefrotoxicidad se presentó en 41 (95.3%) de ellos; es decir, 95.3% de los eventos que presentaron desequilibrios electrolíticos fueron asociados con nefrotoxicidad. Esta nefrotoxicidad presentada fue en su mayoría de grado 1, teniendo 29 eventos en esta categoría. Sin embargo, cabe resaltar que se tuvieron 2 eventos con nefrotoxicidad grado 4, que es el grado más alto que se le puede asignar. Además, se encontró que esta nefrotoxicidad ha ido en aumento, comparando con resultados del 2015.

El desequilibrio electrolítico más frecuente fue la hipokalemia, y el grado de severidad más común en los desequilibrios fue el grado 2. Sin embargo, se obtuvo un total de 7 desequilibrios con grado de severidad 4.

El tiempo promedio que tardan en aparecer los desequilibrios a partir de la administración de la quimioterapia es de aproximadamente 5.9 días y el tiempo de duración se aproxima a los 1.4 días.

Por último, en los pacientes con más de 12 días de hospitalización se aumenta el riesgo de presentar nefrotoxicidad en un 1.10% y, en los pacientes que consumen amikacina, este riesgo aumenta en un 1.33%.

12. Bibliografía

- [1] American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. 2020 [citada 16 mayo 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/entendimiento-del-cancer/que-es-el-cancer.html>
- [2] Instituto de Salud para el Bienestar (INSABI). 15 de febrero – día internacional del cáncer infantil [Internet]. 2021 [citada 16 mayo 2023] Disponible en: <https://www.gob.mx/insabi/articulos/15-de-febrero-dia-internacional-del-cancer-infantil-263815?idiom=es#:~:text=En%20M%C3%A9xico%20se%20diagnostican%20m%C3%A1s,se%20debe%20acudir%20al%20m%C3%A9dico>
- [3] Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Tumores sólidos [Internet]. 2021 [citada 16 mayo 2023] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/tumor-solido>
- [4] González GG. Tumores sólidos en niños: diagnóstico y terapéutica quirúrgica. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2010; 21(1): 120-129 [citada 18 mayo 2023] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-tumores-solidos-ninos-diagnostico-terapeutica-S0716864010705149>
- [5] Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cáncer hematológico [Internet]. 2021 [citada 16 mayo 2023] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cancer-hematologico>
- [6] St. Judes Childrens Research Hospital. Radioterapia para el cáncer infantil [Internet]. 2018 [citada 12 abril 2023] Disponible en: <https://together.stjude.org/es-us/diagn%C3%B3stico-tratamiento/tratamiento/radioterapia.html>
- [7] St. Judes Childrens Research Hospital. Cirugía para el cáncer infantil [Internet]. 2018 [citada 12 abril 2023] Disponible en: <https://together.stjude.org/es-us/diagn%C3%B3stico-tratamiento/tratamiento/cirug%C3%ADa.html>
- [8] Oncoclinicos Company. Cirugía pediátrica [Internet]. 2023 [citada el 17 abril 2023] Disponible en: <https://grupooncoclinic.com/es/especialidades/cirugia-pediatria#:~:text=La%20cirug%C3%ADa%20oncol%C3%B3gica%20pedi%C3%A1trica%20profil%C3%A1ctica,en%20el%20organismo%20del%20paciente.>
- [9] St. Judes Childrens Research Hospital. Quimioterapia para el cáncer infantil [Internet]. 2018 [citada 12 abril 2023] Disponible en: <https://together.stjude.org/es-us/diagn%C3%B3stico-tratamiento/tratamiento/quimioterapia.html>
- [10] American Cancer Society. Cómo se usa la quimioterapia para tratar el cáncer [Internet]. 2019 [citada 20 abril 2023] Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-la-quimioterapia-es-usada-para-tratar-el-cancer.html>
- [11] Merative Micromedex. Algoritmo de búsqueda: “Cisplatín” [Internet]. S.F. [citada 12 febrero 2023] Disponible en: <https://www-micromedexsolutions->

com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#

[12] Serendipia. Cisplatino [Internet]. 2017 [citada 20 abril 2023] Disponible en: <https://www.revistaserendipia.com/serendipia/serendipias/cisplatino/#:~:text=E%20cisplati no%20fue%20descrito%20en,1965%20cuando%20el%20qu%C3%ADmico%20estadouni dense%2C>

[13] Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea. Adopta una molécula: oxaliplatino [Internet]. 2020 [citada 20 abril 2023] Disponible en: <https://isqch.wordpress.com/2017/01/27/adopta-una-molecula-oxaliplatino/>

[14] Secretaría de Salud de la Ciudad de México. Cuadro básico y catálogo institucional: Oncología [Internet]. 2018 [citada 3 mayo 2023] Disponible en: <https://www.salud.cdmx.gob.mx/storage/app/media/2018-2024/medicamentos/FICHAS%20TECNICAS/Oncol%20Ed.%202018.pdf>

[15] Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación, (19 julio 2017)

[16] U.S. Department Of Health And Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events [Internet]. 2017 [citada 15 febrero 2023] Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf

[17] Hernández M, Juárez H. Farmacovigilancia en pediatría [Internet] Acta Pediátrica de México. México: 2010; 31(5): 227-232 [citado 10 mayo 2023] Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/274/274>

[18] Jasso L, Castellanos C, Santos J. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría [Internet] Scielo Analytics. México: 2009; 66(3): 213-228 [citado 10 mayo 2023] Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000300002&lng=es

[19] Kleinman K, McDaniel L, Mollow M. Fluides and Electrolytes. En: The Harriet Lane Handbook. 22 edición. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 261-282

[20] Membrilla C. Nefrotoxicidad inducida por fármacos en el periodo perioperatorio y la UCI [Internet] Anestesiari. España [citado 7 junio 2023] Disponible en: <https://anestesiari.org/2021/nefrotoxicidad-inducida-por-farmacos-en-el-periodo-perioperatorio-y-la-uci/>

[21] Aladrén M. Cisplatino: mecanismos de afectación renal [Internet]. Nefrología. España: 1993; 13(3): 183-193 [citado 15 julio 2023] Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X0211699593048649>

[22] Panzarino V, Lesser J, Ayestaran F. Pediatric Chronic Kidney Disease [Internet]. Advances in pediatrics. Estados Unidos: 2022; 69(1): 123-132 [citado 8 junio 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35985704/>

- [23] Fernández S, Hernández A, Viguri R, Gutiérrez G. La mortalidad por enfermedades renales en menores de 15 años, México, 1998-2009 [Internet]. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. México: 2011; 68(4): 328-330 [citado 18 agosto 2023] Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000400012
- [24] Morales J. Drogas nefrotóxicas [Internet]. Revista Médica Clínica Las Condes. México: 2010; 21(4): 623-628 [citado 15 julio 2023] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-drogas-nefrotoxicas-S0716864010705782>
- [25] Alexánderson E., Gamba G. Fisiología cardiovascular, renal y respiratoria. México: Manual moderno, 2014. p. 151-210
- [26] Trabucco A, Márquez F. Morfología Funcional del Glomérulo Renal [Internet]. Revista de Urología de Argentina. Argentina: 1990; 6(2): 569-580 [citado 18 agosto 2023] Disponible en: <https://revistasau.org/index.php/revista/article/download/1212/1162>
- [27] Bennet A. Fisiología renal [Internet] 2020. Academia [citado el 17 abril 2023] Disponible en: <https://www.academia.edu/download/37025302/FisiologiaRenal.pdf>
- [28] Reece P, Stafford I, Russell J, Gill C. Reduced ability to clear ultrafilterable platinum with repeated course of Cisplatin [Internet]. Journal of Clinical Oncology. Estados Unidos: 1986; 47(9): 1392-1398 [citado 15 julio 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3746376/>
- [29] Reece P, Stafford I, Abbot R, Cols C. Two-versus 24-hour infusion of Cisplatin: pharmacokinetic considerations [Internet]. Journal of Clinical Oncology. Estados Unidos: 1989; 7(2): 270-275 [citado 15 julio 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2536803/>
- [30] Litterst C. Alteration in toxicity of cis-platinum [Internet]. Toxicology and Applied Pharmacology. Estados Unidos: 1981; 61(1): 99-108 [citado 15 julio 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7197408/>
- [31] Kulpmann W. Determination of electrolytes in serum and plasma [Internet] Wiener klinische Wochenschrift Supplementum. Alemania: 1992; 41(1): 37-41 [citado 2 agosto 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1502823/>
- [32] Fundación Renal de Paraguay. Absorción y secreción de electrolitos en la nefrona [Internet]. 2021 [citado el 15 agosto 2023] Disponible en: <https://www.facebook.com/frepapy/photos/a.211315618994536/1053152088144214/?type=3>
- [33] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et. al. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia [Internet]. Nefrología. Estados Unidos: 2017; 37(4): 357-460 [citado 2 agosto 2023] Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-guia-practica-clinica-sobre-el-articulo-S0211699517300942>
- [34] Manual MSD. Hipopotasemia [Internet] 2021 [citado 15 julio 2023] Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/trastornos-endocrinol%C3%B3gicos-y-metab%C3%B3licos/trastornos-electrol%C3%ADticos/hipopotasemia>

- [35] Morales O, Cicero C, García C, Villanueva D, Hernández M, Olivar V. Descriptive study of adverse drug reactions in a tertiary care pediatric hospital in Mexico from 2014 to 2017 [Internet]. Plos One. México: 2020; 15(3): 24-56 [citado 13 agosto 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32208451/>
- [36] Zazuli Z, Vijverberg S, Masereeuw R, Rod S, Medeiros M, Rivas R. Cisplatin-induced nephrotoxicity in childhood cancer: comparison between two countries [Internet]. Pediatric nephrology. Alemania: 2022; 38(2): 593-604 [citado 13 agosto 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748941/>
- [37] Artículo 17, Ley General de Salud. Secretaría de Gobernación. Diario Oficial de la Federación, (30/06/2003)
- [38] Jiménez C, Castelán O, Rivas R, Jiménez R, Medina A, Clark P, et. al. Cisplatin Nephrotoxicity and Longitudinal Growth in Children With Solid Tumors [Internet]. Medicine. México: 2015; 94(34): 1413-1419 [citado 31 de octubre 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26313789/>
- [39] Zapata L, Restrepo Y. Factores asociados a las estancias hospitalarias prolongadas no justificadas de pacientes menores de 18 años en una institución de tercer nivel de complejidad en el municipio de Río Negro [Internet]. Universidad CES, Facultad de Medicina. Colombia: 2019: 12-18. Disponible en: <https://repository.ces.edu.co/bitstream/10946/4692/2/factores#:~:text=Entre%20los%20factores%20que%20aumentan,falta%20de%20controles%20de%20calidad.>
- [40] Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Hepatoblastoma [Internet]. 2022 [citado 31 octubre 2023] Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/higado/cancer-higado-infantil/hepatoblastoma>
- [41] Cobo M, Barrios Y, Íñigo P, Bigo C, Álvarez A, Martín B, et. al. Análisis de factores de riesgo genéticos asociados a la nefropatía crónica del trasplante renal: polimorfismos genéticos de citoquinas, moléculas de adhesión, sistema de coagulación-plaquetar y marcadores de riesgo cardiovascular [Internet]. Nefrología. Estados Unidos: 2004; 24(4): 49-56 [citado 18 enero 2024] Disponible en: <https://revistanefrologia.com/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X0211699504030263>
- [42] García M, Munar F. Peculiaridades del paciente pediátrico [Internet]. Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. España: 2017. Disponible en: https://www.scartd.org/arxius/pedia1_2012.pdf