



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



HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

**“EFECTOS RENALES SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN NIÑOS
SOBREVIVIENTES DE CÁNCER”**

Presenta:

Dr. Edmundo Gutiérrez Rosas
Médico Residente de Pediatría
Teléfono: 5559475683
Correo electrónico: mundo_gtz@hotmail.com

Tutora:
Dra. Yadira Betanzos Cabrera
Jefa de servicio oncología pediátrica
Teléfono 5532238727
Correo Electrónico: yadirabc_77@hotmail.com

Investigadora asociada:
Dra. Cristina de Jesús Herrera Castillo
Médico adscrito al servicio de escolares y adolescentes

Asesor Metodológico:
Dr. Miguel Ángel Villasis Keever
Jefe de Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia
Teléfono 5556276900 ext. 20834
Correo Electrónico: miguel.villasis@gmail.com

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.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
OBJETIVOS	8
OBJETIVO PRINCIPAL	8
OBJETIVOS SECUNDARIOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
DISEÑO DEL ESTUDIO:	9
POBLACION EN ESTUDIO:	9
CRITERIOS SELECCIÓN	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	9
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	9
CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA	9
TIPO DE MUESTREO	9
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES	10
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	13
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

RESUMEN

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

Autores: Gutiérrez Rosas, E. 1, Betanzos Cabrera, Y. 2, Herrera Castillo, C. 3, Villasis-Keever, MA.4.

1: Residente de pediatría, Hospital de pediatría del CMN Siglo XXI, 2: Jefa de servicio de oncología pediátrica, Hospital de pediatría del CMN Siglo XXI, 3: Médico adscrito al servicio de escolares y adolescentes, Hospital de pediatría del CMN Siglo XXI, 4: División de investigación, Hospital de pediatría del CMN Siglo XXI.

ANTECEDENTES: Actualmente la supervivencia a 5 años del cáncer pediátrico en países desarrollados es del 80%. Alrededor del 60% de los supervivientes experimentan alguna complicación asociada al tratamiento. Una de complicaciones más frecuentes son las alteraciones renales, principalmente la enfermedad renal crónica (ERC), proteinuria y tubulopatía. Se han descrito múltiples factores de riesgo como la quimioterapia (cisplatino, carboplatino, ifosfamida, metotrexate), radioterapia en región abdominal, la nefrectomía y el uso de antibióticos y diuréticos.

OBJETIVO: Describir la prevalencia de la enfermedad renal crónica, proteinuria y tubulopatías asociados al tratamiento oncológico en pacientes pediátricos sobrevivientes de cáncer del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XX (HP CMN SXXI).

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo. Se incluyeron los expedientes de pacientes que se encontraban en la clínica de supervivientes de cáncer del HP CMN SXXI desde su creación en septiembre del 2016 hasta marzo del 2023 (n=359), quienes para su inclusión a la clínica se mantuvieron en vigilancia por lo menos 5 años libres de enfermedad posteriores a la finalización del tratamiento oncológico. Tras la evaluación de los criterios de exclusión e inclusión, se incluyeron 168 expedientes para su revisión. Como parte del protocolo de la clínica de supervivientes fueron enviados a nefrología con estudios de laboratorio. Se realizó estadística descriptiva para obtener la prevalencia de la enfermedad renal crónica, proteinuria y tubulopatías asociados al tratamiento oncológico.

RESULTADOS: La prevalencia de alteraciones renales en supervivientes de cáncer (n=168) fue del 42% (n=74). La enfermedad renal crónica se presentó en el 33.8% (n=63), la proteinuria en el 10% (n=14) y la tubulopatía en el 5% (n=8).

CONCLUSIONES: Las alteraciones renales asociadas al tratamiento oncológico son frecuentes, por lo que los protocolos actuales sobre el tratamiento del cáncer deben estar encaminados en mantener tasas altas de supervivencia con bajas de efectos secundarios.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

En los últimos 5 años, han ocurrido un gran número de avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, lo cual ha permitido un incremento en las tasas de supervivencia a 5 y 10 años. La supervivencia general del cáncer infantil ha aumentado desde un 30% en 1960 hasta más del 80% en la actualidad en los países desarrollados. (1)

En México, el cáncer ocupa actualmente la tercera causa de muerte y, de acuerdo con datos de GLOBOCAN, en 2020 se diagnosticaron cerca de 200,000 casos nuevos de la enfermedad. De acuerdo con el registro de cáncer en niños y adolescentes (RCNA), la supervivencia en México es de 57%.

Para la gran mayoría de las enfermedades malignas, cuando un paciente que sobrevive por un cierto número de años puede ser considerado curado, este tiempo depende del tipo de tumor, estadio y otros factores biológicos. En general se consideran de 2 hasta 10 años sin desarrollar nuevamente cáncer.(2)

En el caso de la clínica de supervivientes del HP CMN SXXI, son incorporados aquellos pacientes que completan una vigilancia de 5 años (60 meses) libres de cáncer.

A pesar de los avances, los supervivientes de cáncer infantil pueden desarrollar complicaciones derivadas de los tratamientos agresivos contra el cáncer, por lo que el seguimiento a largo plazo es fundamental para favorecer una mejor calidad de vida. El tratamiento del cáncer se asocia a un gran número de secuelas como alteraciones en el crecimiento y desarrollo, cognitivas, disfunción endocrina, alteraciones musculoesqueléticas y segundos cánceres.(3)

Aproximadamente el 60% de los supervivientes experimentan un efecto tardío derivado del tratamiento, mientras que el 33% tendrán un evento potencialmente mortal. Los efectos adversos o secundarios al tratamiento por quimioterapia y/o radioterapia pueden presentarse hasta 20 años posterior de haber recibido el tratamiento.(4)

Otras referencias estiman que hasta el 40% de los supervivientes de cáncer infantil tendrán una discapacidad severa o fallecerán por una condición crónica derivada del tratamiento del cáncer.(5).

Un estudio en el que se incluyeron adultos supervivientes de cáncer infantil entre 1970 y 1990 reportó una disminución en la incidencia de alteraciones endocrinológicas, segundas neoplasias y alteraciones musculoesqueléticas, sin embargo, con un incremento del doble en la incidencia de alteraciones renales.(6)

Uno de los principales efectos secundarios del tratamiento intensivo del cáncer es la alteración de la función renal como resultado de la nefrotoxicidad causada por la quimioterapia, las cuales son utilizadas como piedra angular en el manejo de muchos tumores en la edad pediátrica. Diferentes estudios han demostrado el riesgo de lesión renal

aguda posterior a la administración de quimioterapia, sin embargo, se sabe poco sobre su recuperación y el riesgo posterior de desarrollar enfermedad renal crónica en los supervivientes de cáncer.

Existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo del deterioro renal, como la toxicidad propia de la quimioterapia, sin embargo, existen otros factores de riesgo dependientes del paciente como la edad, el daño renal previo y si recibieron manejo quirúrgico o radioterapia. (7)

Las lesiones más frecuentes reportadas en los estudios actuales son afección tubular, proteinuria, hipertensión renal y la enfermedad renal crónica.

La depuración renal es un mecanismo de eliminación principal de los agentes quimioterapéuticos y de sus metabolitos, lo cual ocurre a través de la filtración glomerular y la secreción tubular. Los agentes quimioterapéuticos ya sean los convencionales citotóxicos y los dirigidos a moléculas específicas pueden afectar cualquier sitio de la nefrona incluyendo su microvasculatura provocando proteinuria, hipertensión arterial, alteraciones hidroelectrolíticas, glomerulopatías, nefritis aguda y crónica, lesión renal aguda e incluso enfermedad renal crónica. (8)

La enfermedad renal crónica en supervivientes de cáncer infantil se reporta del 2.4 al 43.4% para la enfermedad no dependiente de diálisis, mientras que para aquellos casos con tasas de filtración menores a 15 ml/min/1.73 m² va del 1.3 al 14.3% de acuerdo con diferentes estudios, siendo los supervivientes de tumor de Wilms los pacientes con mayor riesgo. (9)

Uno de los estudios con mayor número de población el "The Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)" que incluyó a más de 10 mil adultos supervivientes de cáncer que recibieron tratamiento entre 1970 y 1986, compararon de manera retrospectiva la prevalencia de diversas complicaciones en los supervivientes de cáncer contra un grupo control de más de 3 mil pacientes, reportando que hasta el 0.5% de los pacientes presentó enfermedad renal crónica dependiente de diálisis. (5)

Otro de los estudios más grandes a nivel mundial sobre la morbilidad en supervivientes de cáncer infantil encontró que la enfermedad renal severa, definida en este caso como un estadio III se presentó en hasta el 0.8% de los supervivientes tras 5 años de seguimiento, sin embargo, con un riesgo relativo de 8.1 (95% CI: 2.9–23.1) cuando se comparaba con sujetos sanos. (10)

Las alteraciones hidroelectrolíticas derivadas de la quimioterapia se relacionan a lesión renal aguda y alteraciones tubulares, dando como resultado hipocalemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia. Los agentes basados en platino como el cisplatino y los alquilantes como la ifosfamida son los agentes más frecuentemente relacionados a alteraciones agudas y crónicas de los electrolitos. Los compuestos derivados del platino como el oxaliplatino, carboplatino y cisplatino son la piedra angular en el tratamiento del neuroblastoma, tumores

de células germinales, osteosarcomas y linfomas de difícil manejo, siendo el cisplatino el más nefrotóxico, seguido del carboplatino.

La lesión renal ocasionada por los platinos es consecuencia de la producción de citocinas proinflamatorias, interferencia en los mecanismos de reparación del ADN nuclear y mitocondrial, así como la expresión de TNF-alfa y la producción de especies reactivas de oxígeno en las células tubulares.(7)

La expresión clínica de la lesión tubular va desde la hipomagnesemia por la pérdida a nivel renal hasta la disfunción tubular extensa como en el síndrome de Fanconi. La presencia de la lesión tubular puede ser irreversible. Existen series de casos de pacientes tratados con cisplatino en donde se reporta la persistencia de hipomagnesemia en hasta el 30% de los niños posterior a 2.5 años de finalizar su tratamiento requiriendo suplementación con magnesio.(11)

Algunos de los protocolos de tratamiento reducen u omiten los platinos cuando la tasa de filtración glomerular (TFG), antes del tratamiento es de 60 ml/min/1.73m² o menor. Womer y cols, encontraron una media de reducción del 8% del TFG por cada 100 mg/m² de dosis recibida, lo cual se relaciona directamente con las concentraciones máximas de platino en suero y orina. De un estudio de 63 niños tratados con agentes de platinos el 11% tuvieron una TFG menor del 60 ml/min/1.73 m² e hipomagnesemia que requirieron de suplementos orales en un 7% 10 años después de haber terminado el tratamiento.(12)

En 2019 se realizó una revisión Cochrane con un seguimiento de hasta 8.8 años posteriores a completar tratamiento reportando una prevalencia de hipomagnesemia persistente en supervivientes de cáncer del 13.2 al 28.6%.(13)

La hipofosfatemia es una alteración tan frecuente como la hipomagnesemia. En 2018 MacMahon y colaboradores realizaron un estudio con pacientes con hipofosfatemia, los cuales recibieron cisplatino en el 50% y carboplatino en el 22% de los casos, mientras un 40 y 11% presentaron hipomagnesemia respectivamente, sin embargo, algunos pacientes recibieron ifosfamida de manera concomitante lo cual pudo haber exacerbado el daño renal. (14)

Rossi y colaboradores realizaron un estudio prospectivo con 75 pacientes que recibieron ifosfamida para una variedad de cánceres, encontrando que 6.7% desarrollaron síndrome de Fanconi requiriendo manejo con suplementación de electrolitos con una media de 31 meses posteriores a recibir tratamiento, mientras el 9.3% presentaron lesión tubular subclínica definida como la presencia de 3 de 4 de los siguientes en ausencia de enfermedad metabólica ósea y con necesidad de suplementación con electrolitos: aminociduria, glucosuria, fosfaturia y acidosis tubular renal.(15)

Un estudio prospectivo de 1442 sobrevivientes de cáncer infantil con una mediana de edad al diagnóstico de 12 años, encontraron que la afección más frecuente fue la hipertensión arterial en un 28.1% y albuminuria en un 14.5%. Al realizar el análisis multivariado

encontraron que los pacientes nefrectomizados tuvieron mayor riesgo de disminución de la función renal con un OR de 8.6 para una tasa de filtración glomerular (TFG) menor de 90 ml/min x 1.73 m².(16)

Los niños que reciben radioterapia están en riesgo de nefropatía por radiación, la cual se desarrolla de manera más frecuente entre los 6 a 12 meses posteriores a la exposición. La nefropatía por radiación tiene una expresión clínica heterogénea presentándose como una disminución de la tasa de filtración glomerular, proteinuria e hipertensión. Las dosis de radiación mayores a 20 Gy confieren el mayor riesgo.

Con respecto a la nefrectomía, la radiación abdominal y su relación a largo plazo con la enfermedad renal crónica, está basado en estudios pequeños de pacientes sobrevivientes de tumor de Wilms o neuroblastoma, los cuales muestran una baja tasa de reducción de la tasa de filtración glomerular clínicamente significativa, sin embargo, dichos estudios han utilizado diferentes herramientas para cuantificar la tasa de filtración. En un estudio realizado por Paulino y cols. en 55 niños con tumor de Wilms que recibieron radioterapia después de la nefrectomía a dosis entre 10-12 Gy, se encontró que el 7% presentó hipertensión 5 años después de haberla recibido.(17)

El grupo oncológico de Holanda realizó un estudio en el cual compararon niños con tumor de Wilms que recibieron o no radioterapia, demostrando que el grupo irradiado tenía una TFG menor con un funcionamiento del 73% de lo normal, y los que no recibieron tenían una TFG con funcionamiento del 97% de lo normal.(18)

Otro marcador de enfermedad renal es la proteinuria, el cual es un factor que se ha asociado a un incremento en la mortalidad. (19) La proteinuria puede ser usado como un marcador de riesgo a largo plazo de enfermedad renal crónica en sobrevivientes de cáncer. La hiperfiltración como consecuencia de daño renal por compensación del incremento en el filtrado de nefronas sanas permite el paso de macromoléculas como la albumina a través de la pared capilar del glomérulo. Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de proteinuria es la nefrectomía.

De acuerdo con la literatura se describe la prevalencia de microalbuminuria hasta en el 36.8% de supervivientes de cáncer, mientras el 14.5% con macroalbuminuria.(9)

Otros estudios enfocados en los efectos renales de la quimioterapia en sobrevivientes de cáncer fue el multicéntrico realizado por el grupo UKSCCG en el año 2000 en 123 pacientes sobrevivientes de cáncer tratados con ifosfamida, encontraron insuficiencia renal progresiva del 17-50%; 75% tuvieron TFG menor del 90 ml/min/1.73 m², 40% con albuminuria, 5% con hipertensión arterial, 28% con hipofosfatemia, 23% con acidosis metabólica, 15% con hipokalemia. El análisis de regresión múltiple reveló que la dosis total tiene un efecto significativo en la TFG. Los pacientes que recibieron más de 50 gramos de dosis acumulada tienen un OR de 6.8 para daño renal permanente. En este estudio como factor no independiente se encontró la exposición a aciclovir (p<0.02) y anfotericina B (P<0.049).(20)

El seguimiento a largo plazo después de la quimioterapia nefrotóxica debe incluir la evaluación de la presión arterial (nivel de presión arterial igual o superior al percentil 95 para su edad en dos determinaciones), el monitoreo del crecimiento, creatinina, urea y los electrolitos en suero y el uroanálisis para la proteinuria. Las anomalías electrolíticas tales como la hipocalcemia, la hipomagnesemia y el defecto de concentración urinaria posterior al uso de cisplatino, pueden persistir durante semanas o meses después del cese del tratamiento.(21)

En 2017 se realizó una tesis donde se estudiaron 90 sobrevivientes de cáncer seguidos por la clínica de supervivientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI con un promedio de 7 años y 2 meses de tiempo posteriores a última quimioterapia, encontrando complicaciones renales en el 43.3% de los pacientes (n=39); siendo la enfermedad renal crónica (ERC) la más frecuente (34.4%), seguido de proteinuria en 23.3% y tubulopatía en 6 pacientes (6.6%).

JUSTIFICACIÓN

Actualmente la supervivencia a nivel mundial del cáncer infantil es cercana al 80% a 5 años del diagnóstico(1), siendo en nuestro país la segunda causa de muerte en la edad pediátrica; todo esto se ha logrado con la mejora en el tratamiento a partir de la detección temprana y el manejo quirúrgico, así como a la radioterapia y a los esquemas intensivos de quimioterapia.

Como consecuencia de esto, los niños supervivientes de cáncer presentan alguna condición crónica en más del 60%. Una de las complicaciones más frecuentes es la alteración renal secundaria a la nefrotoxicidad de la quimioterapia, radioterapia y a la nefrectomía realizada en algunos tipos de cáncer(4).

El 80% de los protocolos utilizados actualmente en el servicio de oncología del Hospital de pediatría del CMN Siglo XXI, tienen algún agente quimioterapéutico descrito como nefrotóxico.

El conocer la elevada frecuencia con la que se presentan las complicaciones renales en supervivientes de cáncer infantil, permitirá comprender la importancia de continuar con el seguimiento de estos pacientes de acuerdo con las guías internacionales, detectando las complicaciones de manera temprana para iniciar manejo de manera oportuna, mejorando su calidad de vida.

En cuanto al tratamiento oncológico es necesario establecer protocolos que ofrezcan las mismas tasas de supervivencia y que disminuyan la frecuencia con la que se presentan efectos secundarios.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen múltiples estudios internacionales donde se reporta la frecuencia con la que se presentan alteraciones renales en los supervivientes de cáncer infantil, sin embargo, existe una gran disparidad entre la información reportada debido a que la gran mayoría de los estudios que evalúan las complicaciones renales lo realizan en población con tumores dependientes del riñón, en su mayoría pacientes con tumor de Wilms.

En nuestro país existen pocos trabajos sobre este tema, reportándose el último en el año 2017 en nuestro hospital, en el cual se reportó una prevalencia cercana al 50% de los supervivientes de cáncer en un periodo de 5 años posteriores a finalizar su tratamiento.

Consideramos que nuestra institución al ser un centro de referencia de pacientes oncológicos es necesario conocer la frecuencia con la que se presentan las alteraciones renales en nuestros pacientes supervivientes de cáncer tras finalizar su tratamiento oncológico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de las alteraciones renales asociadas al tratamiento oncológico en niños supervivientes de cáncer?

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

-Describir la prevalencia de: enfermedad renal crónica, proteinuria y tubulopatías asociadas al tratamiento, en los pacientes sobrevivientes de cáncer del HP CMN SXXI.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

-Reportar la severidad de la enfermedad renal crónica y proteinuria.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio descriptivo, transversal, observacional, retrospectivo.

POBLACION EN ESTUDIO:

Pacientes supervivientes de cáncer integrados a la clínica de supervivientes del HP CMN SXXI de septiembre del 2016 a marzo del 2023, quienes fueron incorporados a la clínica tras 5 años de vigilancia libre de cáncer posteriores a la finalización de su tratamiento, quienes como parte del protocolo institucional de la clínica de supervivientes fueron enviados a valoración por el servicio de nefrología, tras contar con los siguientes estudios: depuración de creatinina y medición de proteínas en orina de 24 horas, toma de electrolitos séricos y urinarios, medición de cistatina C, examen general de orina, química sanguínea completa, biometría hemática y ultrasonido renal.

CRITERIOS SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 18 años
2. Pacientes con cualquier tipo de cáncer, cuyo diagnóstico y tratamiento se completó en el hospital de pediatría del CMN Siglo XXI
3. Pacientes pertenecientes a la clínica de sobrevivientes de cáncer (aquellos que, tras la finalización del tratamiento oncológico, completaron 5 años de vigilancia libres de cáncer)
4. Pacientes con valoración por el servicio de nefrología

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes con antecedentes de alguna enfermedad renal previa al diagnóstico de cáncer.
2. Pacientes que presentaron recaída de la enfermedad en el momento de la realización del estudio.

CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA

No se calculó; se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico, de casos consecutivos.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición
Sexo	Universal	Cualitativa: Nominal	Conjunto de seres o cosas con caracteres comunes.	Información obtenida del expediente clínico	Femenino Masculino
Edad al Diagnóstico	Universal	Cuantitativa Continua	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento hasta el diagnóstico de cáncer	Edad del paciente registrada en el expediente al momento del diagnóstico de cáncer	Años y Meses
Edad al momento de la valoración por nefrología	Universal	Cuantitativa Continua	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Edad del paciente registrada en el expediente en la consulta de nefrología	Años Y Meses
Tipo de neoplasia maligna	Independiente	Cuantitativa Nominal	Células cancerosas que tienen la capacidad de diseminarse a otros sitios del cuerpo o invadir y destruir tejidos cercanos	Nombre de la neoplasia maligna registrada en el expediente clínico	0.Hepatoblastoma 1.Linfoma 2.Snc 3.Osteosarcomas 4.Tumor De Wilms 5.Neuroblastoma 6.Retinoblastoma 7.Higado 8.Histiocitosis 9.Sarcomas 9.Otros
Enfermedad renal crónica	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Presencia de alteración estructural y funcional renal persistente por >3 meses	Presencia de alteración estructural y funcional renal persistente por >3 meses reportada en expediente electrónico en valoración realizada por nefrología	1= SI 2= NO
Estadio de la enfermedad renal crónica	Dependiente	Cuantitativa Continua	Clasificación acorde a la tasa de filtración glomerular (Valor obtenido de	Valor obtenido de acuerdo con la fórmula de: CKD-EPI a través de la	1.Estadio 1 >90 2.Estadio 2 60-89 3.Estadio 3 30-59 4.Estadio 4 15-29

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición
			acuerdo con la fórmula de: CKD-EPI a través de la medición de cistatina C sérica)	medición de cistatina C sérica	5.Estadio 5 <15 ml/min/1,73 m2
Proteinuria	Dependiente	Cuantitativa Continua	Presencia de proteínas en la orina	Medición de proteínas en orina de 24 horas	En mg/m2/h 1. Fisiológica ≤ 4 2.Lleve: 4-20 3. Moderada de 20-40 4.. Rango nefrótico ≥ 40
Tubulopatía	Dependiente	Cuantitativa Continua	Trastorno del túbulo proximal y de la función reguladora del túbulo distal	Clasificado de acuerdo con la valoración de nefrología	1 Acidosis tubular renal distal (tipo I) 2. Acidosis tubular renal próxima (tipo II) 3 Acidosis tubular renal mixta (tipo III) 4 Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV) 5 Acidosis tubular renal proximal completa (síndrome de Fanconi 6 Acidosis renal tubular proximal incompleta (Enfermedad de Lowe)

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. Se revisaron todos los expedientes de los pacientes pertenecientes a la clínica de supervivientes del HP CMN SXXI (aquellos pacientes quienes, tras finalizar su tratamiento oncológico, se mantuvieron en vigilancia por 5 años libres de cáncer), desde su creación en septiembre del 2016 hasta el 31 de marzo del 2023.
2. Se revisaron 359 expedientes, de los cuales 191 se descartaron de acuerdo con los criterios de exclusión (100% por falta de información necesaria en el expediente para incluirse en nuestro estudio).
3. Se incluyeron 168 expedientes que cumplieron con nuestros criterios de inclusión.
4. A través del expediente electrónico se revisaron las características de la población: edad, sexo, tipo de cáncer, tiempo que transcurrió entre la finalización del tratamiento oncológico, hasta su valoración por nefrología y la necesidad de nefrectomía o radioterapia abdominal, así como las valoraciones realizadas por el servicio de nefrología, donde se evaluaron los diagnósticos de:
 - Enfermedad renal crónica: Se estableció el diagnóstico de enfermedad renal crónica según las guías de KDIGO y se clasificó en 5 estadios de acuerdo con la tasa de filtración glomerular con la fórmula CKD-EPI.
 - Estadio 1 >90 ml/min/1,73 m²
 - Estadio 2 60-89 ml/min/1,73 m²
 - Estadio 3 30-59 ml/min/1,73 m²
 - Estadio 4 15-29 ml/min/1,73 m²
 - Estadio 5 <15 ml/min/1,73 m²
 - Proteinuria: Se midió a través de recolección orina de 24 horas, clasificándola según la Academia Española de Pediatría como proteinuria leve, moderada y en rango nefrótico.
 - Leve: 4-20 mg/m²/h
 - Moderada: 20-40 mg/m²/h
 - Rango nefrótico: ≥40 mg/m²/h
 - Tubulopatía: Acorde a alteraciones hidroelectrolíticas encontradas en laboratorios realizados.
5. Al obtener dicha información se pasó a una base de datos en Excel donde a partir de estadística descriptiva se obtuvo la prevalencia de la enfermedad renal crónica, proteinuria y tubulopatía en los supervivientes, posteriormente se clasificaron de acuerdo con su severidad y de manera particular se reportó la prevalencia de las alteraciones renales en los pacientes con nefrectomía y radiación abdominal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para las variables cualitativas (cálculo de frecuencia absoluta y porcentaje). Para las variables cuantitativas se utilizó medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (valores mínimos y máximos).

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación se apegó a los lineamientos de la declaración de Helsinki y a su última revisión en la 18va asamblea en Fortaleza Brasil (octubre del 2013) y a los de la ley general de salud de los estados unidos mexicanos en materia de investigación para la salud y conforme a los aspectos éticos de investigación para la salud y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, titulo II, Capítulo I, artículo 17; el reglamento del Instituto Mexicano del Seguro Social, acerca de la investigación en seres humanos respetando los principios de buenas prácticas clínicas.

De acuerdo con lo que se establece, el estudio fue de tipo I (sin riesgo), ya que fue un estudio retrospectivo que comprendió una revisión de expedientes clínicos sin intervención directa en los pacientes, debido a la naturaleza del estudio, observacional y retrospectivo no requirió de carta de consentimiento informado.

De acuerdo con las normas internacionales para resguardar la confidencialidad de los pacientes la base de datos no se incluyeron nombres, únicamente un folio el cual fue asignado por los investigadores.

Las hojas de recolección y los archivos digitales fueron resguardados por la investigadora principal la Dra. Yadira Betanzos Cabrera, en el primer caso bajo llave y las bases de datos se manejaron de manera digital en una USB la cual se protegió con contraseña y se resguardará en la oficina administrativa del servicio de Oncología pediátrica por un periodo de 5 años.

El seguimiento de los supervivientes de cáncer infantil se ha convertido en un problema de salud pública, ya que no se cuenta de manera general con el conocimiento sobre los lineamientos internacionales acerca del seguimiento a mediano y largo plazo. Las complicaciones tardías se presentan en el 60% de los supervivientes (4) , por lo que el realizar este estudio permitirá comprender la magnitud de este problema y realizar las intervenciones necesarias para dar seguimiento a estos pacientes y disminuir la morbimortalidad de los supervivientes de cáncer.

RESULTADOS

Durante el periodo septiembre del 2016 al 31 de marzo del 2023 se integraron 359 pacientes a la clínica de supervivientes de cáncer en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, los cuales completaron 5 años de vigilancia libre de cáncer tras finalizar su tratamiento oncológico. En cuanto al número de años tras la finalización del tratamiento oncológico hasta su valoración por nefrología el promedio fue de 7.1 años, con un mínimo de 5 y máximo de 15 años. Se realizó una revisión exhaustiva de dichos expedientes, de los cuales 168 cumplieron con nuestros criterios de inclusión.

Tabla 1. Características demográficas de los supervivientes de cáncer, donde se observa que el 59% fueron hombres, con una edad promedio hasta la valoración por nefrología de 12 años, con una mínima de 2 y máximo de 18 años. Dentro de los tipos de cáncer, los más frecuentes fueron los tumores del sistema nervioso central (SNC) en el 22%, seguido de los tumores renales 19%, linfoma no Hodgkin 10.7% y Linfoma de Hodgkin 7.1%.

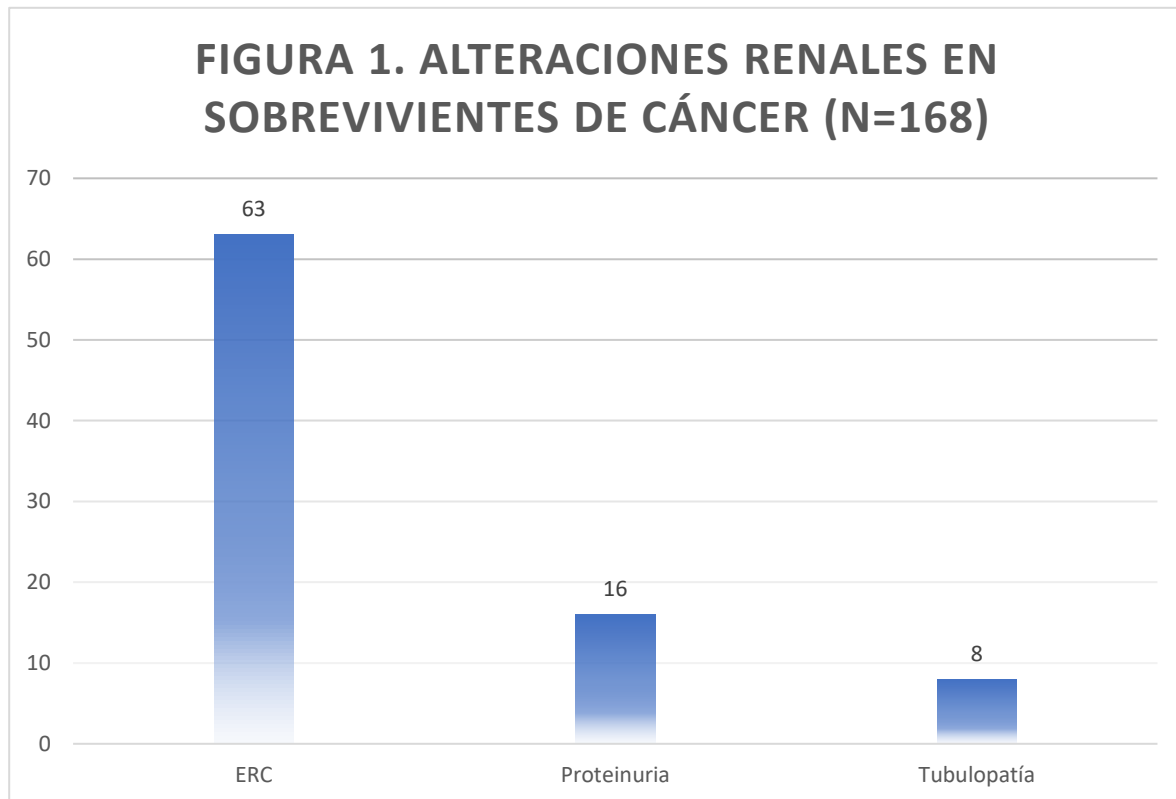
Del total de nuestra población, el 44% cursó con por lo menos una alteración a nivel renal, ya sea enfermedad renal crónica (ERC), proteinuria o tubulopatía. En el 15.4% de nuestros pacientes se realizó nefrectomía como parte del tratamiento de pacientes con tumores dependientes del riñón, mientras el 12.5% recibió radioterapia abdomino-pélvica.

Tabla 1. Características generales de pacientes supervivientes de cáncer (N=168)		
	Promedio	Valor min-máx.
Edad	12.3	2-18
	n	%
Sexo		
H	99	59
M	69	41
Tipo de cáncer		
Tumor de SNC	37	22
Tumor renal	32	19
Linfoma no Hodgkin	18	10.7
Linfoma de Hodgkin	12	7.1
Tumor germinal	12	7.1
Tumor hepático	11	6.5
Retinoblastoma	10	6
Histiocitosis de células de Langerhans	10	6
Sarcoma de tejidos blandos	10	6
Tumor óseo	8	4.8
Neuroblastoma	5	3
Tumor maligno de la vaina del nervio periférico	2	1.2
Leucemia	1	0.6
Años desde el término de tratamiento	7.18	5-15
Alteración renal		
SI	74	44
NO	94	56
Nefrectomía	26	15.4
Radioterapia	21	12.5

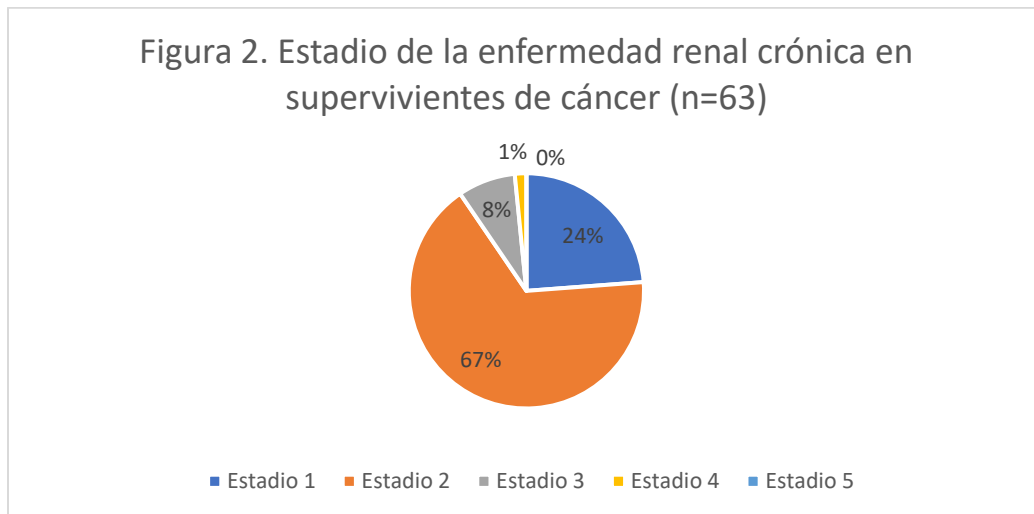
H= hombres, M = mujeres, SNC = sistema nervioso central

En la figura 1 se observan las diferentes alteraciones renales en los pacientes en seguimiento por la clínica de supervivientes del servicio de oncología del Hospital de pediatría del CMN siglo XXI (n=168).

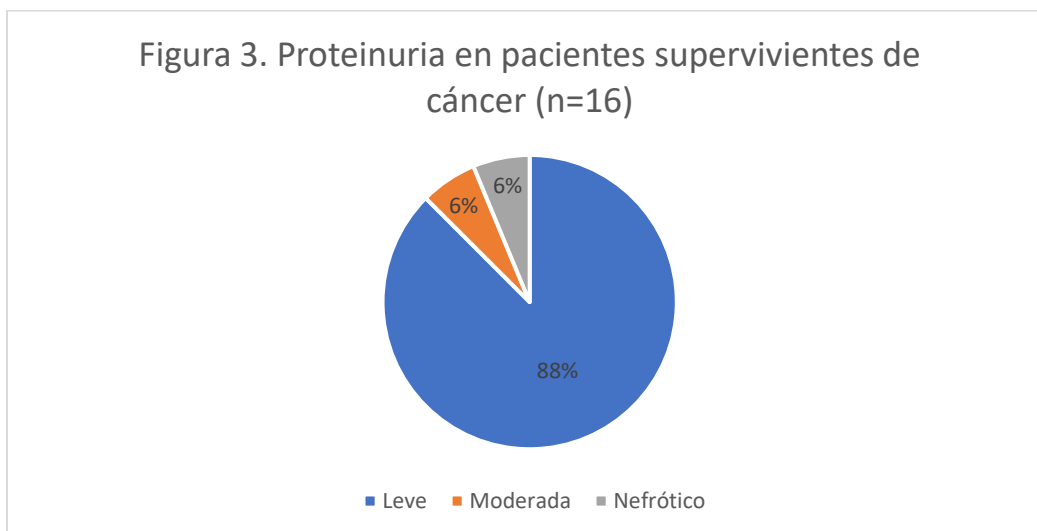
Las alteraciones renales más frecuentes en los supervivientes de cáncer fueron la enfermedad renal crónica en el 38% (n=63), la proteinuria en el 10% (n=16) y la tubulopatía en 5% (n=8).



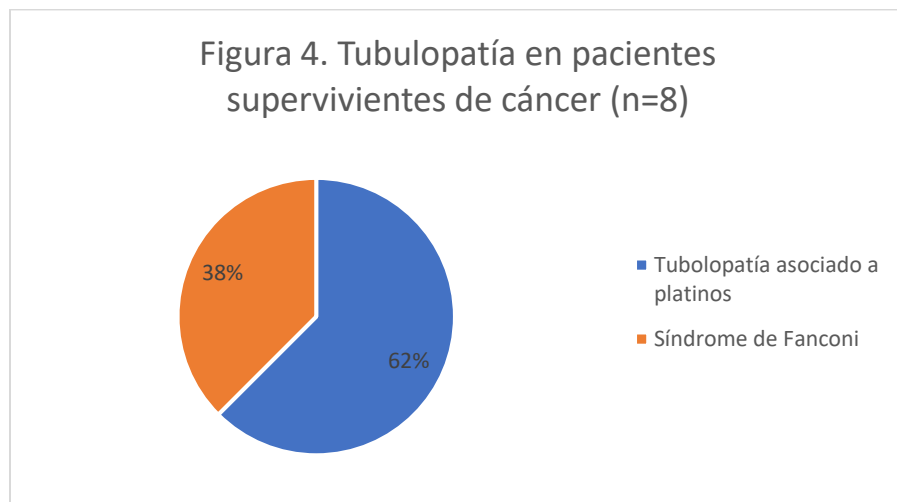
En la figura 2 se reporta el estadio de la enfermedad renal de acuerdo con KDIGO de los 63 supervivientes de cáncer que cursaron con enfermedad renal crónica, reportándose que el estadio más prevalente fue el 2 en el 67% (n= 53), mientras solo 1 paciente (1%) con diagnóstico de tumor de Wilms, quien como parte del tratamiento se realizó nefrectomía además de radioterapia, se encontraba en estadio 4 en manejo con terapia de sustitución renal en espera de trasplante renal.



En lo que se refiere a la proteinuria (figura 3), esta se presentó en el 10% de los supervivientes (n=14). Se clasificó por su severidad en leve en el 88% (n=14), moderada en el 6% (n=1) y en rango nefrótico el 6% (n=1).



En nuestra población se reportó tubulopatía en el 5% del total de supervivientes (n=8). En la figura 7 se observa que el 62% fueron tubulopatías asociadas a uso de platinos (n=5) y el 38% síndrome de Fanconi (n=3).



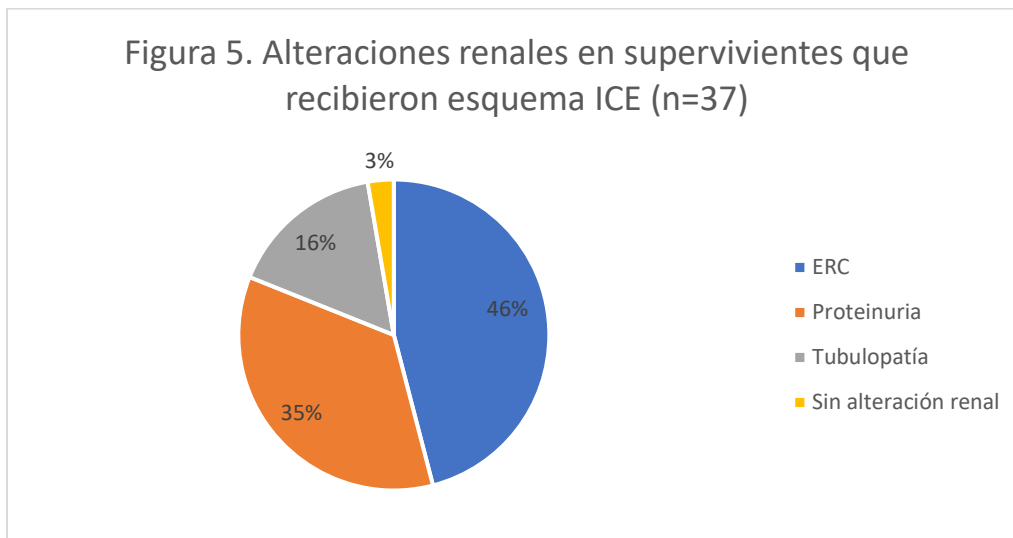
En la tabla 2 se reportan las alteraciones renales en sobrevivientes de cáncer que cursaron con nefrectomía durante su tratamiento (n=26), dentro de los cuales el 100% eran pacientes con tumor de Wilms. Se reportó una prevalencia del 73% de alteraciones renales (n=19), siendo la ERC la alteración más frecuente en el 69% (n=18), la proteinuria en 23% (n=6) y la tubulopatía en el 8% (n=2).

Tabla 2. Alteraciones renales en pacientes supervivientes de cáncer que recibieron nefrectomía (n=26)		
	n	%
Alteración renal	19	73
ERC***	18	69
Proteinuria***	6	23
Tubulopatía***	2	8
Tipo de cáncer		
Tumor de Wilms	26	100
	Promedio	Valor min-máx.
Edad	12.4	7-16
ERC = Enfermedad renal crónica, *** 6 pacientes con más de 1 alteración: 4 con ERC + proteinuria y 2 con ERC + tubulopatía		

En la tabla 3 se observa la prevalencia de alteraciones renales en supervivientes de cáncer quienes recibieron radioterapia abdominal/pélvica como parte del tratamiento del cáncer (n=21), las cuales se presentaron en el 71% (n=22), siendo la ERC la más frecuente en el 76% (n=16), proteinuria en el 19% (n=4) y de tubulopatía en el 10% (n=2).

Tabla 3. Alteraciones renales en supervivientes de cáncer con radioterapia a abdomen (n=21)		
	n	%
Alteración renal	22	71
ERC	16	76
Proteinuria	4	19
Tubulopatía	2	10
Tipo de cáncer renal		
Tumor de Wilms	29	94
Linfoma de Hodgkin	1	3
Tumor de tejidos blandos	1	3
Radioterapia	18	58
	Promedio	Valor min-máx.
Edad	12.8	7-16
Dosis de radiación	18.67	8-50
SNC = sistema nervioso central		

En la figura 5 se describe la prevalencia de las alteraciones renales en pacientes que recibieron esquema ICE, uno de los esquemas más utilizados (n=37) con una prevalencia del 97% (n=36), siendo la ERC la alteración más frecuente en el 46% (n=17), la proteinuria en el 35% (n=13) y la tubulopatía en el 16% (n=6).



DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer en los últimos años ha provocado un aumento en la supervivencia, gracias al uso de tratamientos intensivos y múltiples, los cuales buscan erradicar la enfermedad, sin embargo, esto ha generado un incremento en la morbilidad de estos pacientes, particularmente con un incremento en las complicaciones renales, las cuales con frecuencia son irreversibles, generando un problema que debe ser atendido en el seguimiento de pacientes supervivientes del cáncer infantil.

En la literatura internacional existen trabajos con gran número de pacientes donde se reportan cifras heterogéneas sobre las complicaciones en paciente supervivientes de cáncer, reportándose que hasta el 60% cursan con alguna complicación tardía derivada del tratamiento, sin embargo otros estudios relacionados específicamente a las complicaciones renales reportan una prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) de alrededor del 30%, lo cual contrasta con las cifras elevadas en la prevalencia de alteraciones renales encontradas en nuestro estudio (44%, n=74) siendo la ERC la alteración más prevalente (3%, n=63).(5)

En el 2017 Myrna presentó un trabajo de tesis para establecer la importancia del seguimiento de los pacientes supervivientes de cáncer en nuestra institución tras 5 años de finalizar tratamiento, reportando una prevalencia de alteración renal en el 43.3% siendo la ERC la alteración más frecuente en el 34.4%, lo cual coincide con los datos del trabajo actual donde se reporta una prevalencia de alteración renal del 44% (n=74), siendo la enfermedad renal crónica la alteración más frecuente en el 38% (n=63), proteinuria en el 10% (n=16) y tubulopatía en el 5% (n=8). Es necesario mencionar que en el 82% (n=155) se presentó 1 alteración renal de manera aislada, mientras que en el 8% se presentaron 2 o más alteraciones (n=13).

En el 2021 Slotter y cols. reportaron a la enfermedad renal crónica en supervivientes de cáncer infantil con una prevalencia del 2.4 al 43.4% para la enfermedad no dependiente de diálisis, mientras que para aquellos casos con tasas de filtración menores a 15 ml/min/1.73 m² del 1.3 al 14.3%, siendo los supervivientes de tumor de Wilms los pacientes con mayor riesgo. (9) En nuestra población como ya se mencionó se reportó la enfermedad renal crónica en el 38% (n=63), siendo el estadio I y II de KDIGO los más frecuentes en el 91% (n=71), mientras solo 1 paciente con diagnóstico de tumor de Wilms, quien como parte de del tratamiento se realizó nefrectomía y administración de radioterapia se encontraba en estadio 4 en tratamiento de reemplazo renal y en espera de trasplante renal.

La proteinuria ha sido estudiada de acuerdo con su prevalencia en pacientes con tumor de Wilms, en donde el manejo es inicialmente quirúrgico a base de nefrectomía teniendo como consecuencia la hiperfiltración y a su vez proteinuria como compensación del riñón conservado con una prevalencia de hasta del 36.8% en algunas series, aunque esto debe de ser tomado con reserva ya que existe heterogeneidad en las poblaciones seleccionadas

y en las definiciones de proteinuria. (19) Otros estudios reportan una prevalencia de proteinuria del 4.5% (n=1378) como en el Emma Children's Hospital en Amsterdam con un seguimiento de 5 años y una prevalencia de 34.3% (n=763) en pacientes con 18 años en el Erasmus Medical Center.(16)(22)

En nuestro estudio se reportó una prevalencia del 10% de los supervivientes estudiados, con un 88% de ellos con proteinuria leve (n=14), moderada 6% (n=16), y 6% se encontró en rango nefrótico (n=1) (por arriba de 40 mg/msc/día).

Las alteraciones hidroelectrolíticas derivadas de la tubulopatía son poco frecuentes de acuerdo con la literatura internacional, relacionadas directamente al uso de quimioterapia principalmente a la ifosfamida y a los platinos. De acuerdo con otros estudios prospectivos la prevalencia de la tubulopatía se reporta del 4.6-16% en los supervivientes de cáncer tratados con ifosfamida. (3,4,15), mientras en relación con los platinos, Orbelin y cols. describieron una prevalencia del 10.5% de tubulopatía persistente en pacientes con sarcomas seguidos durante 10 años (23). Contrastando los datos previamente comentados, en nuestro trabajo se observó una prevalencia del 5% del total de supervivientes estudiados (n=8), de los cuales el 62% fueron tubulopatías relacionadas al uso de platinos (n=5). En el 2017, Myrna y cols., reportaron una prevalencia de tubulopatía en supervivientes del 7% (n=6), ambos resultados coinciden con lo reportado en la literatura a pesar de lo heterogéneo de las poblaciones analizadas.

Se describe como la compilación más grave en relación con las tubulopatías el desarrollo del síndrome de Fanconi, el cual se relaciona a dosis altas de ifosfamida, (7) El Síndrome de Fanconi se ha reportado en el 6.7% de pacientes manejados con ifosfamida, lo cual no coincide con lo encontrado en el presente estudio donde se reportó del 1.7% (n=3), lo cual es esperado ya que esta complicación se analizó en el primer estudio en una población de riesgo como lo son aquellos pacientes que reciben dosis altas de ifosfamida.(15)

Dentro de los factores asociados al desarrollo de los efectos renales tardíos, la radioterapia es uno de los factores de riesgo para desarrollar alteraciones renales, particularmente 12 meses posteriores a su administración. Esta se presenta en diferentes formas como una disminución de la tasa de filtración glomerular, proteinuria, hipertensión, siendo las dosis de radiación mayores a 20 Gy las que confieren el mayor riesgo. (9). En los pacientes en seguimiento por la clínica de supervivientes que recibieron radioterapia, la dosis promedio fue de 18.6 Gy (8-50). La ERC fue la complicación más frecuente en el 76% (n=16).

Con respecto a la nefrectomía, la radiación abdominal y su relación a largo plazo las alteraciones renales, principalmente con la enfermedad renal crónica está basado en estudios pequeños de pacientes sobrevivientes de tumor de Wilms o neuroblastoma, los cuales muestran una baja tasa de reducción de la tasa de filtración glomerular. En nuestra población se realizó nefrectomía a 26 pacientes, de los cuales el 100% cursaron con tumor de Wilms. Se presentaron alteraciones renales en el 73% (n=19), siendo la ERC la más frecuente en el 69% (n=18), cifras similares a las reportadas por Shell y cols. quienes en su trabajo reportaron una prevalencia del 50%, con la misma población de pacientes.(6)

El esquema ICE (ifosfamida, cabroplatino y etopósido) es uno de los esquemas más utilizados en nuestro medio, principalmente en el tumor de Wilms, tumores del sistema nervioso central, y sarcomas. En el presente trabajo se encontró una prevalencia de alteraciones renales del 97% (n=36) en aquellos pacientes que recibieron dicho esquema (n=37).

CONCLUSIONES

- La prevalencia de alteraciones renales en supervivientes de cáncer fue del 44%.
- La alteración más frecuente en los supervivientes de cáncer fue la enfermedad renal crónica en el 38%, siendo el estadio II el más frecuente, mientras el 1% ameritó de terapia de sustitución renal.
- La proteinuria se presentó en el 10% y la tubulopatía en el 5%.
- Los protocolos actuales en el tratamiento de algunos tumores deberán encaminados mantener tasas altas de supervivencia con bajas tasa de efectos secundarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Erdmann F, Frederiksen LE, Bonaventure A, Mader L, Hasle H, Robison LL, et al. Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol.* abril de 2021;71:101733.
2. Haupt R, Spinetta JJ, Ban I, Barr RD, Beck JD, Byrne J, et al. Long term survivors of childhood cancer: Cure and care. *Eur J Cancer.* agosto de 2007;43(12):1778–80.
3. Bhatia S, Constine LS. Late Morbidity After Successful Treatment of Children with Cancer. *Cancer J.* mayo de 2009;15(3):174–80.
4. Maeda M. Late Effects of Childhood Cancer: Life-threatening Issues. *J Nippon Med Sch.* 2008;75(6):320–4.
5. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med.* el 12 de octubre de 2006;355(15):1572–82.
6. Gibson TM, Mostoufi-Moab S, Stratton KL, Leisenring WM, Barnea D, Chow EJ, et al. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970–99: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* diciembre de 2018;19(12):1590–601.
7. Ruggiero A, Ferrara P, Attinà G, Rizzo D, Riccardi R. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *Br J Clin Pharmacol.* diciembre de 2017;83(12):2605–14.
8. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Botelho AC dos S, de Melo FF. Nephrotoxicity in cancer treatment: An overview. *World J Clin Oncol.* el 24 de abril de 2020;11(4):190–204.
9. Stotter BR, Chan C, Chanchlani R. Late Kidney Effects of Childhood Cancer and Cancer Therapies. *Adv Chronic Kidney Dis.* septiembre de 2021;28(5):490-501.e1.
10. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, et al. Chronic Disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: A Review of Published Findings. *J Clin Oncol.* el 10 de mayo de 2009;27(14):2339–55.
11. Ariceta G, Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Navajas A. Acute and chronic effects of cisplatin therapy on renal magnesium homeostasis. *Med Pediatr Oncol.* enero de 1997;28(1):35–40.
12. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson ADJ. Persistent nephrotoxicity during 10-year follow-up after cisplatin or carboplatin treatment in childhood: Relevance of age and dose as risk factors. *Eur J Cancer.* diciembre de 2009;45(18):3213–9.
13. Kooijmans EC, Bökenkamp A, Tjahjadi NS, Tettero JM, Van Dulmen-den Broeder E, Van Der Pal HJ, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Childhood Cancer Group, editor. Cochrane Database Syst Rev*

[Internet]. el 11 de marzo de 2019 [citado el 20 de abril de 2023];2019(3). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008944.pub3>

14. McMahon KR, 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.* diciembre de 2018;33(12):2311–20.
15. Rossi R, Pleyer J, Schafers P, Kuhn N, Kleta R, Deufel T, et al. Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: prospective follow-up in 75 patients. *Med Pediatr Oncol.* marzo de 1999;32(3):177–82.
16. Knijnenburg SL, Jaspers MW, van der Pal HJ, Schouten-van Meeteren AY, Bouts AH, Lieverst JA, et al. Renal Dysfunction and Elevated Blood Pressure in Long-Term Childhood Cancer Survivors. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* el 7 de septiembre de 2012;7(9):1416–27.
17. Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol.* marzo de 2000;46(5):1239–46.
18. de Graaf SSN, van Gent H, Reitsma-Bierens WChC, van Luyk WHJ, Dolsma WV, Postma A. Renal function after unilateral nephrectomy for Wilms' tumour: the influence of radiation therapy. *Eur J Cancer.* marzo de 1996;32(3):465–9.
19. Astor BC, Hallan SI, Miller ER, Yeung E, Coresh J. Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality in the US Population. *Am J Epidemiol.* el 14 de marzo de 2008;167(10):1226–34.
20. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. *United Kingdom Children's Cancer Study Group. Br J Cancer.* mayo de 2000;82(10):1636–45.
21. Shirali AC, Perazella MA. Tubulointerstitial Injury Associated With Chemotherapeutic Agents. *Adv Chronic Kidney Dis.* enero de 2014;21(1):56–63.
22. Niaudet P, Gubler MC. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol.* noviembre de 2006;21(11):1653–60.
23. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, Niaudet P, Ridola V, Orbach D, et al. Long-Term Evaluation of Ifosfamide-Related Nephrotoxicity in Children. *J Clin Oncol.* el 10 de noviembre de 2009;27(32):5350–5.