

11257

2



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**I. S. S. S. T. E.**

**"RESERVA FUNCIONAL RENAL EN NIÑOS CON  
TUMORES SOLIDOS"**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
NEFROLOGO PEDIATRA  
P R E S E N T A :**

**DR. JUAN MARTINEZ IBARRA**

285284

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



**SSSTE**

MEXICO, D. F.

FEBRERO DEL 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



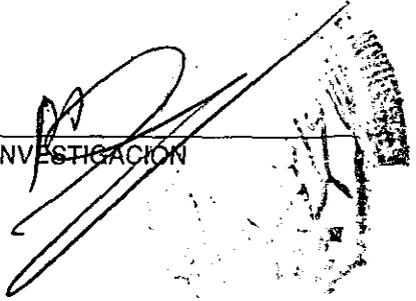
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

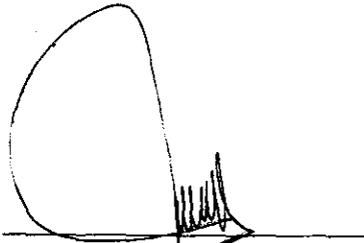
DR. LUIS PADILLA SANCHEZ  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DR. RENE OLALDE CARMONA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. JUAN MARTINEZ IBARRA  
AUTOR



## AGRADECIMIENTOS

A mi esposa, María Fernanda, quien con su gran corazón y enorme paciencia supo transformar los momentos difíciles de soledad por motivación, entusiasmo y pundonor.

Gracias, muchas gracias por tu apoyo.

A mi hija Luisa Fernanda, la mayor bendición que pude tener, motor e inspiración, fundamental para concluir mis metas.

Gracias Luisa Fernanda, sin ti quizás no lo hubiera logrado.

A mis padres, Julio y Rosa ejemplo inagotable de amor, cariño, respeto y comprensión.

Gracias por brindarme educación.

A mi hermano Julio.

Muchísimas gracias por tu apoyo.

Dr Olalde. Gracias por brindarme la oportunidad de crecer y forjar mi futuro.

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** El riñón tiene la capacidad de responder ante diferentes demandas externas. En estado normal solo el 75% de las nefronas se encuentran funcionando, sin embargo en situaciones en las cuales el metabolismo se intensifica como sucede en quemaduras, embarazo, nefrectomía unilateral, nefrotóxicos y sépsis etc. el riñón incrementa la perfusión de las nefronas superficiales y eleva la filtración glomerular renal a lo cual se le conoce como reserva funcional renal (RFR).

**MATERIAL Y METODOS:** En la primera etapa se estudiaron niños con tumores sólidos de nuevo ingreso. En esta segunda etapa además de incluir pacientes nuevos se dio seguimiento a los pacientes ya incluidos, realizando una depuración de creatinina obtenida con la fórmula estándar a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento y una prueba de reserva funcional renal con carga aguda de proteínas a 2gr/kg a los 12 meses de haber iniciado manejo con quimioterapia. Los criterios de inclusión son: Diagnóstico de cáncer de primera vez, sin antecedentes de quimioterapia, edad mayor de 5 y menor de 15 años, no tener enfermedad renal o proceso infeccioso en riñón o vías urinarias, neurológicamente íntegros que permitan la toma de muestras. Exclusión: pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, bajo tratamiento farmacológico nefrotóxico, pacientes con tumores de SNC que alteren el eje hipotálamo hipófisis. Eliminación: pacientes que no cooperen con la ingesta de la dieta preparada, vomito, náuseas, falta de cooperación para la micción espontánea, alta voluntaria.

**RESULTADOS:** Se capturaron 70 pacientes en un periodo de 22 meses y solo 20 se incluyeron, de ellos 13 se eliminaron, 6 por no cooperar con la micción espontánea, 4 presentaron vómito y 3 no ingirieron la carga proteica en su totalidad, por lo que solo se incluyeron 7 pacientes de los cuales 6 fueron aceptados en la primera etapa del estudio y 1 en esta segunda etapa. Actualmente 4 pacientes se han eliminado, 3 por fallecimiento a los 7 meses del inicio del estudio y 1 solicito alta voluntaria. En todos los pacientes se confirmó la presencia de RFR, a los 6 meses de seguimiento la depuración de creatinina de cada uno de ellos demostró encontrarse disminuida de un promedio de 145 a 121.83 con una  $P < 0.2403$  y a los 12 meses del inicio de la quimioterapia también se observó un franco descenso de la RFR, de un promedio de 167.85 a 118.95 con una  $P < 0.0810$ , las P no son significativas sin embargo esto sucede debido al reducido número de pacientes.

**DISCUSION:** Como se comenta en la literatura el manejo de agentes quimioterápicos ejercen efecto devastador sobre la función renal con el tiempo, esto lo pudimos detectar tanto a los 6 como a los 12 meses de haber iniciado el estudio, Verplanke menciona que tan solo a las 24 horas de haber administrado quimioterapia se pueden observar cambios en la orina que sugieren alteración de la función tubular. En un futuro se podrá estandarizar tanto dosis como tiempo en el manejo con el fin de reajustar dosis y evitar la presencia de insuficiencia renal secundaria a manejo de quimioterapia.

## ABSTRACT

### **INTRODUCTION.**

The kidney has the capacity to respond to different external demands. Normally only the 75% of the nephrons are operating, but in some cases in which the metabolism is increased like burns, pregnancy, unilateral nephrectomy, sepsis, etc.

The kidney increase the nephron perfusion and raise the glomerular filtration better known like renal functional reserve (RFR).

### **MATERIAL AND METHODS**

In this stage, we study children with solid tumors of recently diagnostic. In this second stage we give following and included new patients.

The children with recently diagnosed cancer a 2g/kg/day protein load diet was offered and we measured the RFR. They have to consume in 30 minutes the protein load, urine and blood samples were taken every 30 minutes from the protein load end. In the following stage we measured the creatinine depuration to 6 months and repeated the test of RFR with protein load to 12 months of antineoplastic treatment.

### **RESULTS**

Of 70 patients in a 22 months, 22 were included, of this, 13 were eliminated. 7 patients completed the study, the average age was of 8.8 years. In all patients we confirmed the existence of RFR, to 6 months of following, the creatinine depuration diminished average from 145 to 121.83 ( $P < 0.2403$ ), to 12 months the RFR decreased average from 167.85 to 118.95 ( $P < 0.0810$ ).

### **DISCUSSION**

RFR does exist and sustain in cancer patients before chemotherapy and it should be considered as a reference and indicator of renal function. In our study we found decrease of creatinine depuration at 6 and 12 months of the neoplastic treatment beginning.

## INTRODUCCION

El riñón tiene la capacidad de responder ante diferentes demandas externas. En estado normal solo el 75% de las nefronas se encuentran funcionando, sin embargo en situaciones en las cuales el metabolismo se intensifica como sucede en quemaduras, embarazo, nefrectomía unilateral, uso de nefrotóxicos y estados patológicos como sepsis, cáncer entre otros, el riñón incrementa la perfusión de las nefronas superficiales y eleva la filtración glomerular renal a lo cual se le conoce como Reserva Funcional Renal (RFR) (1).

Desde hace tiempo se sabe que la ingestión aguda de una carga de proteínas incrementa el flujo sanguíneo renal y el rango de filtración glomerular hasta un 60% y puede sostenerse por varias horas. Estos cambios no se observan con la ingesta de carbohidratos o grasas, lo que sugiere que algún componente de las proteínas per sé es capaz de generar ésta respuesta. Diversos factores se han postulado como responsables de este efecto incluyendo factores endocrinos como la hormona del crecimiento, glucagon, insulina y glomerulopresina los cuales han sido evaluados extensamente, otros factores involucrados son el sistema renina angiotensina y prostaglandinas, así como el transporte tubular, el mecanismo de contracorriente y equilibrio glomerulotubular juegan un rol importante (2,3).

El estudio de la RFR se remonta a 1931 cuando Homer Smith estudió la función renal postprandial en perros, apreciando incremento en la filtración glomerular con determinados aumentos, Pitts fue el primero en demostrar que los aminoácidos

inducían hiperfiltración, Theodore N. Pullman describe el primer estudio en humanos normales mencionando los efectos de las dietas ricas en proteínas sobre el rango de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal efectivo. Juan P. Bosch introdujo el concepto de RFR entendido como la capacidad renal de incrementar el rango de filtración glomerular a un máximo determinado (4).

De Santo midió la RFR en niños sanos y en niños con una masa renal reducida, encontrando disminuida la filtración glomerular así como la respuesta hemodinámica en los pacientes con afección renal comparados con aquellos de masa renal intacta, estos presentaron una respuesta inicial disminuida a los 60 minutos después de administrar una carga de proteínas en niños con enfermedad renal, observaciones que describen otros autores en niños con riñón único ( 5,6,7,8,9,10).

Como se sabe la terapia contra el cáncer maneja antineoplásicos nefrotóxicos, muchos de los cuales por su efectividad son insustituibles. (11,12)

La sensibilidad renal a los efectos tóxicos de los antineoplásicos depende de la superficie endotelial, riego sanguíneo renal, actividad metabólica aumentada y acumulación de fármacos o de sus metabolitos en las células tubulares renales alterando de esta forma su funcionamiento. Los efectos pueden ser tan leves que son capaces de pasar inadvertidos u ocasionar lesiones permanentes llevando muchas veces a los pacientes a la nefropatía terminal. (3,4,5)

De aquí nuestro interés en conocer la función renal antes del inicio de la quimioterapia y su comportamiento ante un protocolo de quimioterapia que desde el punto de vista oncológico sea el más efectivo en el tratamiento del cáncer.

Por lo que el objetivo del presente trabajo una vez demostrada la existencia de la RFR es vigilar su comportamiento ante diversos factores potencialmente nefrotóxicos.

## **MATERIAL Y METODOS**

En la primera etapa se estudiaron niños con tumores sólidos de nuevo ingreso solamente. En esta segunda etapa además de incluir nuevos pacientes también se realizó el seguimiento de los ya incluidos en la primera. El periodo de estudio comprendió de Octubre de 1999 al 15 de Septiembre del 2000. Los pacientes incluidos en este estudio de nuevo ingreso tanto en la primera como segunda etapa cumplieron con los siguientes criterios.

**Inclusión:** 1. Diagnóstico de cáncer por primera vez, 2. Sin antecedente de quimioterapia previa, 3. Edad más de 5 y menos de 15 años, 4. No tener enfermedad renal o proceso infeccioso en riñón o vías urinarias, 5. -Neurológicamente íntegros, que permitan la toma de muestras.

**Exclusión:** 1. Pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, 2. Que se encontraran con tratamiento farmacológico nefrotóxico, 3. Pacientes con tumores de sistema nervioso central que alteren el eje hipotálamo-hipofisis.

Por lo que el objetivo del presente trabajo una vez demostrada la existencia de la RFR es vigilar su comportamiento ante diversos factores potencialmente nefrotóxicos.

## **MATERIAL Y METODOS**

En la primera etapa se estudiaron niños con tumores sólidos de nuevo ingreso solamente. En esta segunda etapa además de incluir nuevos pacientes también se realizó el seguimiento de los ya incluidos en la primera. El periodo de estudio comprendió de Octubre de 1999 al 15 de Septiembre del 2000. Los pacientes incluidos en este estudio de nuevo ingreso tanto en la primera como segunda etapa cumplieron con los siguientes criterios.

**Inclusión:** 1. Diagnóstico de cáncer por primera vez, 2. Sin antecedente de quimioterapia previa, 3. Edad más de 5 y menos de 15 años, 4. No tener enfermedad renal o proceso infeccioso en riñón o vías urinarias, 5. -Neurológicamente íntegros, que permitan la toma de muestras.

**Exclusión:** 1. Pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, 2. Que se encontraran con tratamiento farmacológico nefrotóxico, 3. Pacientes con tumores de sistema nervioso central que alteren el eje hipotálamo-hipofisis.

Eliminación: 1. Pacientes que no ingirieron la carga de proteínas en el tiempo dado, 2. Que presentaron vómito o náuseas, 3. Falta de cooperación para la micción espontánea, 4. Alta voluntaria.

La medición de la RFR tanto en la primera como en la segunda vez, se llevo a cabo en 2 fases. La primera (fase de preparación) realizada en la consulta externa, en donde se explicó a los padres o tutores la mecánica del estudio y la prescripción al paciente de una dieta balanceada que aportó proteínas a razón de 2gr. /kg./día y sal en 1.5gr diarios con líquidos en 1000ml para 24 hrs. En la segunda fase (de hospitalización) se ingresó al paciente en donde 24 horas previo al día del estudio se recolecto orina de 24 horas y se tomó muestra de sangre para química sanguínea lo cual nos sirvió para determinar la depuración de creatinina la cual sirvió de referencia.

El estudio se inició a las 09.00 horas ofreciendo una carga de proteínas a razón de 1.5gr/Kg, consistente en carne roja (Beef Steak) cocinada al gusto del paciente dándose 30 minutos para la ingesta total de la misma acompañada de 300ml de agua, la cual se cuantificó a partir de este momento y hasta el final del estudio.

La toma de muestras sanguíneas fue posterior a la canalización de una vena periférica de calibre mediano (vena radial) dejándola heparinizada, permitiendo la toma sucesiva de muestras cada 30 minutos y evitando de esta manera punciones múltiples, se considero como muestra útil a 0.5 ml de sangre total, la cual se procesó por técnica de micrométodo (equipo foto-óptico Beckman Synchron cx 7 delta).

Las muestras de orina se recolectaron por micción espontánea a partir del tiempo basal (tiempo 0) y cada 30 minutos (tiempos 1,2,3,4) tomando como muestra útil la que se recolectó dentro de los primeros 5 minutos posteriores al tiempo fijado, la diuresis

espontanea se favoreció mediante la ingesta de agua en forma libre, la cual fue cuantificada en cada intervalo de tiempo.

La recolección de muestras subsecuentes tanto de sangre como de orina se realizó de la siguiente forma, tiempo basal (tiempo 0) al iniciar la ingesta de proteínas 09.00 horas y los tiempos 1,2,3,4 iniciaron a partir de haber transcurrido 30 minutos posteriores al termino de la carga de proteínas y cada 30 minutos sucesivamente hasta completar 120 minutos.

La interpretación de la depuración de creatinina, se realizó en mililitros/minutos/1.73 metros de superficie corporal, según estándares internacionales y mediante la siguiente fórmula (12).

$$Dcr = \frac{CrU \text{ (mg/dl)} \times Vol. U \text{ (ml/min)}}{CrS \text{ (mg/dl)}}$$

El cálculo del porcentaje de la reserva funcional renal se realizó con la siguiente fórmula (13,14)

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

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante una prueba no paramétrica (Kruskal-Wallis) debido al reducido número de pacientes.

En la fase de seguimiento, se vigiló mensualmente a los pacientes incluidos en el inicio de este estudio a través de la consulta externa, con el motivo de realizarse una prueba de depuración de creatinina en orina de 24 horas seis meses después de haber iniciado

el tratamiento quimioterapico, para lo cual se solicitó juntar toda la orina obtenida por micción espontanea durante 24 hrs. iniciando a las 8.00 A.M. y terminando a las 8.00 A.M. del día siguiente. Así mismo se sometió al paciente a una toma de muestra sanguínea para la determinación de creatinina sérica.

La formula utilizada para determinar la depuración de creatinina, es la utilizada de acuerdo con los estándares internacionales mencionada en párrafos anteriores.

La muestra sanguínea se obtuvo con toma directa de la vena radial sin ameritar canalización, se consideró muestra útil superior a 0.5 ml de sangre y fue procesada por equipo foto-optico Beckman Synchron cx 3 delta.

12 Meses después de haber iniciado el tratamiento quimioterapico se citaron nuevamente a los pacientes a través de la consulta externa con el motivo de realizar una segunda prueba de RFR bajo los mismos criterios con los que se realizó esta prueba en la etapa inicial del estudio cuya metodología fue mencionada anteriormente.

El análisis estadístico para esta segunda fue por medio de un análisis de varianza no parametrico debido al reducido numero de pacientes así como un análisis de regresión y correlación.

## RESULTADOS

Se captaron 70 pacientes en un periodo de 22 meses y solo 20 se incluyeron, de ellos 13 se eliminaron, 6 por no cooperar con la micción espontánea, 4 presentaron vómito y 3 no ingirieron la carga proteica en su totalidad, por lo que solo fue posible incluir a siete pacientes de los cuales 6 fueron aceptados en la primera etapa del estudio y uno en esta segunda etapa.

La tabla 1 muestra las características epidemiológicas de los pacientes estudiados, la edad promedio fue de 8.8 años con rango de 5 a 14, en cuanto a la proporción del sexo, el 28.5 % correspondió al masculino con una relación de 2.5:1 en favor del femenino. El diagnóstico oncológico predominante fue de origen óseo como se puede observar en la tabla 1. El tiempo de evolución promedio del cáncer antes del diagnóstico fue de 5.5 meses con un rango de 2 a 9.

El cuadro 1 ilustra el incremento de RFR por paciente al inicio del estudio previo al tratamiento quimioterápico. Observando un incremento en promedio del 72.1% de RFR, con un mínimo de 37% y un máximo de 123%, estos porcentajes fueron tomados a los 60 minutos de haber iniciado la prueba de RFR, todos los pacientes presentaron incremento máximo de RFR a los 60 minutos similar a lo reportado en la literatura. (6,13) En los minutos posteriores las depuraciones fueron declinando paulatinamente hasta llegar al punto basal.

La gráfica 1 corresponde al paciente 7 y muestra el comportamiento de la RFR del paciente de nuevo ingreso, la depuración máxima se observó a los 60 minutos

presentando un incremento del 58.9%, para posteriormente disminuir en forma paulatina, el análisis estadístico reporta una  $P=0.014206$ . En la gráfica 2 se muestra el comportamiento de la depuración de creatinina promedio de los 6 pacientes 6 meses después de iniciar tratamiento quimioterápico, con una  $P < .25$ , no significativa pero que si ilustra una franca tendencia a la baja.

Las gráficas 3 y 4 (pacientes de seguimiento) muestran el comportamiento de la RFR de los pacientes 3 y 4 respectivamente al realizar una segunda prueba a los 12 meses de haber iniciado el tratamiento con quimioterápicos, comparando la curva inicial con la de seguimiento.

La gráfica 5 ilustra el comportamiento promedio de la RFR 12 meses después de iniciada la quimioterapia. El valor de  $P < .0810$  estadísticamente no es significativa pero sin lugar a duda presenta una franca tendencia a la baja.

Por otro lado como se observa en la tabla 2, los pacientes restantes 2, 5 y 6 de la etapa inicial fallecieron por diferentes causas. El paciente 1 migró y los padres rechazaron el tratamiento, el paciente presentaba diagnóstico de Sarcoma de Edwing y fue tratado por 6 meses cuando optaron por la medicina alternativa desconociéndose el estado actual del paciente. El paciente 2 falleció a los 6 meses de haber iniciado quimioterapia posterior a una pancitopenia severa la cual originó un estado de sepsis severa, cabe mencionar que al momento del fallecimiento contaba con una función renal conservada de 117ml/min/1.73. Las dosis acumuladas de los quimioterápicos fue la siguiente: Metotrexate 45 gr., Adriamicina 225 mg, Ifosfamida 18 gr, Cisplatino 450 mg.

El paciente 5 falleció a los 10 meses de haber iniciado quimioterapicos posterior a la presencia de metástasis a nivel de sistema nervioso central con una depuración de creatinina de 98ml/min/1.73 la dosis acumulada de quimioterapico fue: Carboplatino 4.07 gr., Etoposido 2 gr., Ifosfamida 36.3 gr.

El paciente 6 falleció a los 7 meses de tratamiento también por la presencia de metástasis a pulmón y a sistema nervioso central con una depuración de creatinina de 114ml/min/1.73, las dosis acumuladas de quimioterapicos fue: Vincristina 14.5 mg, Ciclofosfamida 9.2 gr. y Adriamicina 415 mg. funcional renal. Todos estos datos se encuentran resumidos en la tabla 2.

La tabla 3 ilustra datos de los pacientes en seguimiento 12 meses después de haber iniciado tratamiento quimioterapico y que fueron sometidos a una segunda prueba de RFR. En esta tabla se resumen las depuraciones de creatinina en los tiempos 0,60 y 120 minutos posterior a la carga de proteínas y cuyas curvas ya se describieron anteriormente, también se pueden observar las dosis acumuladas y los quimioetarpicos utilizados, estos dos pacientes actualmente continúan en vigilancia a través de la consulta externa.

Por último la gráfica 6 muestra un análisis de varianza en el cual se analizan el efecto de los diversos nefrotóxicos sobre la depuración de creatinina a 6 meses de haber iniciado tratamiento quimioterapico, con una  $P < 0.9818$ .

La gráfica 7 también muestra análisis de varianza pero a 12 meses del inicio de quimioterapia, aquí se reporta una  $P < 0.8496$ .

ESTA TIENE QUE VALER  
AL SER REVISADA

## DISCUSION

El concepto de RFR ha permanecido vigente desde 1983, a la fecha han aparecido diversos estudios de RFR en niños sanos, con disminución de masa renal, riñón único, tumor de Willms y niños diabéticos insulino-dependientes, pero hasta el momento no hay estudios que evidencien la permanencia de la RFR en niños con otros tipos de cáncer. (4,5,11,13,14,15,16)

En nuestro estudio con pacientes oncológicos aparentemente sin antecedente de daño renal aun con un tiempo de evolución importante, la respuesta a la carga de proteínas en la etapa inicial incremento de los primeros 30 minutos llegando a una depuración de creatinina máxima a los 60 minutos con una P significativa concordando con lo reportado por otros autores. (6,13)

Es decir se demuestra la existencia de RFR, sin embargo en la etapa de seguimiento se observa franco descenso de la función renal, tanto a los 6 como a los 12 meses del manejo con quimioterápicos, así como se reporta en la literatura, esto explica lo sucedido con nuestros pacientes. Tomando en cuenta que nuestros pacientes no presentan otros factores que alteraran la función renal como podrían ser hipertensión arterial, manejo de radioterapia, infiltración tumoral a riñón etc.

Podemos señalar las siguientes características con los pacientes de seguimiento a los 6 meses, la prueba estadística no es significativa, sin embargo esto es debido al reducido numero de pacientes, a pesar de esto se observa una franca tendencia a la disminución de la depuración de creatinina, ya que en un inicio el promedio fue de 145 y posteriormente de 121.8, Conforme el numero de pacientes vaya incrementando la

prueba estadística sin duda será significativa, estos pacientes no presentaron más factores que incidieran sobre la función renal que las dosis y tipo de quimioterápicos utilizados durante el tratamiento, lo cual coincide con los reportes de otros investigadores .(2,3,4,5,6)

En el seguimiento a los 12 meses también se obtuvo un resultado similar, la P tampoco fue significativa, sin embargo aquí el número de pacientes fue aun menor, y como se muestra en la gráfica la tendencia es francamente a la disminución de la RFR, iniciando con una depuración de 167.85 en promedio y terminando con una depuración de 118.95.

En la gráfica 3, la cual corresponde al paciente 3, se observa con claridad la comparación de las dos curvas. Una corresponde al inicio del estudio y la otra a los 12 meses de haber iniciado el manejo con quimioterapia, la fase de seguimiento ilustra disminución en la función renal.

De la misma manera la gráfica 4 muestra en forma similar el efecto del manejo de nefrotóxicos sobre la función renal, lográndose observar la evolución de la curva de RFR a los 12 meses de tratamiento y que es inferior a la curva reportada al inicio del estudio, previo al tratamiento quimioterápico.

Con las gráficas 6 y 7 podemos demostrar como los nefrotóxicos inciden directamente sobre la función renal. En la gráfica 6 se analizan 3 medicamentos que fueron los más utilizados y cuyas dosis acumulativas fueron mayores, además estos medicamentos se utilizaron prácticamente en todos los pacientes de seguimiento a 6 y 12 meses permitiendo de ésta manera el análisis estadístico. En esta gráfica el medicamento que mayor afección reporta es la vincristina, ya que de una depuración inicial de 145

(gráfica 2) disminuyo a 121 (gráfica 6), con la ciclofosfamida prácticamente se reporta la misma afección y con la adriamicina se observo una disminución hasta de 124, la P reportada y que no es significativa, explica que el efecto de cada medicamento sobre la depuración de creatinina prácticamente es el mismo sin existir una diferencia estadísticamente significativa.

La gráfica 7 ilustra el efecto de los nefrotóxicos a 12 meses del inicio de tratamiento quimioterapico sobre la depuración de creatinina. Aquí también se analizaron los mismos medicamentos y en donde P tampoco es significativa, es decir el efecto de cada uno de los medicamentos en forma particular es el mismo, sin embargo el medicamento que reporta un mayor efecto sobre la depuración de creatinina es en este caso la adriamicina disminuyendo la depuración de 167.85 (gráfica 5) a 123.7 (gráfica 7). Con esto podemos comprobar, que efectivamente como se menciona en la literatura los medicamentos quimioterapicos ejercen un efecto devastador sobre el riñón con el paso del tiempo. Se ha sugerido que el incremento en la función renal reportado por la RFR desaparece con la pérdida de masa nefronal, sin embargo se mantiene el filtrado glomerular en rango de normalidad a expensas de hiperfiltración. Lo que denota que las nefronas operan a su máxima capacidad haciéndolas más susceptibles a las agregaciones o a un deterioro progresivo, principalmente por la hiperfiltración.(2,16,17,18). Con nuestros pacientes el manejo de quimioterapicos nefrotoxicos genero alteración de la función renal tanto a 6 como a 12 meses de iniciado el tratamiento y en particular la RFR disminuyo en comparación con la reportada al inicio del estudio. Por lo que la utilidad de este estudio radica en poder estandarisar en un futuro, el tiempo, dosis y tipo de quimioterapia con la cual vamos a observar disminución de la RFR y de esta

manera se podrá reajustar las dosis de medicamentos y evitar la presencia de nefrotoxicidad que conlleve a insuficiencia renal secundaria al manejo de quimioterapia.

El primer blanco de los quimioterápicos nefrotóxicos, de los cuales el cis-platino es el más representativo, parece ser el segmento S3 de tubulo proximal, esto se ha observado al administrar como demostró Verplanke que a tan solo 24 horas después de la aplicación del cis-platino se pueden observar cambios en la orina que hablas de afección tubular. (11)

Cabe mencionar que existen otros factores como el estado nutricional, edad de los pacientes e idiosincrasia al medicamento, que influyen en el deterioro de la función renal como lo destacan otros autores, sin embargo estos factores no fueron analizados en este estudio.(13,16)

TABLA 1.- Características epidemiológicas del grupo de estudio.

PACIENTE	SEXO	EDAD (años)	PESO (Kg).	TALLA (cm).	DIAGNOSTICO	TIEMPO DE EVOLUCION PREVIOS AL DX DE CA (meses)
1	F	8	30	120	SARCOMA DE EDWING	6
2	M	14	65.5	166	OSTEOSARCOMA	2
3	F	9	29	128	FIBROSARCOMA	5
4	F	8	20.5	123	ASTROCITOMA	7
5	F	6	19	112	LINFOMA NO HODKING	9
6	M	12	45	140	SARCOMA DE EDWING	4
7	F	5	17	120	LINFOMA NO HODKING	6



TABLA 3. FASE INICIAL (PRETRATAMIENTO) Y SEGUIMIENTO A LOS 12 MESES

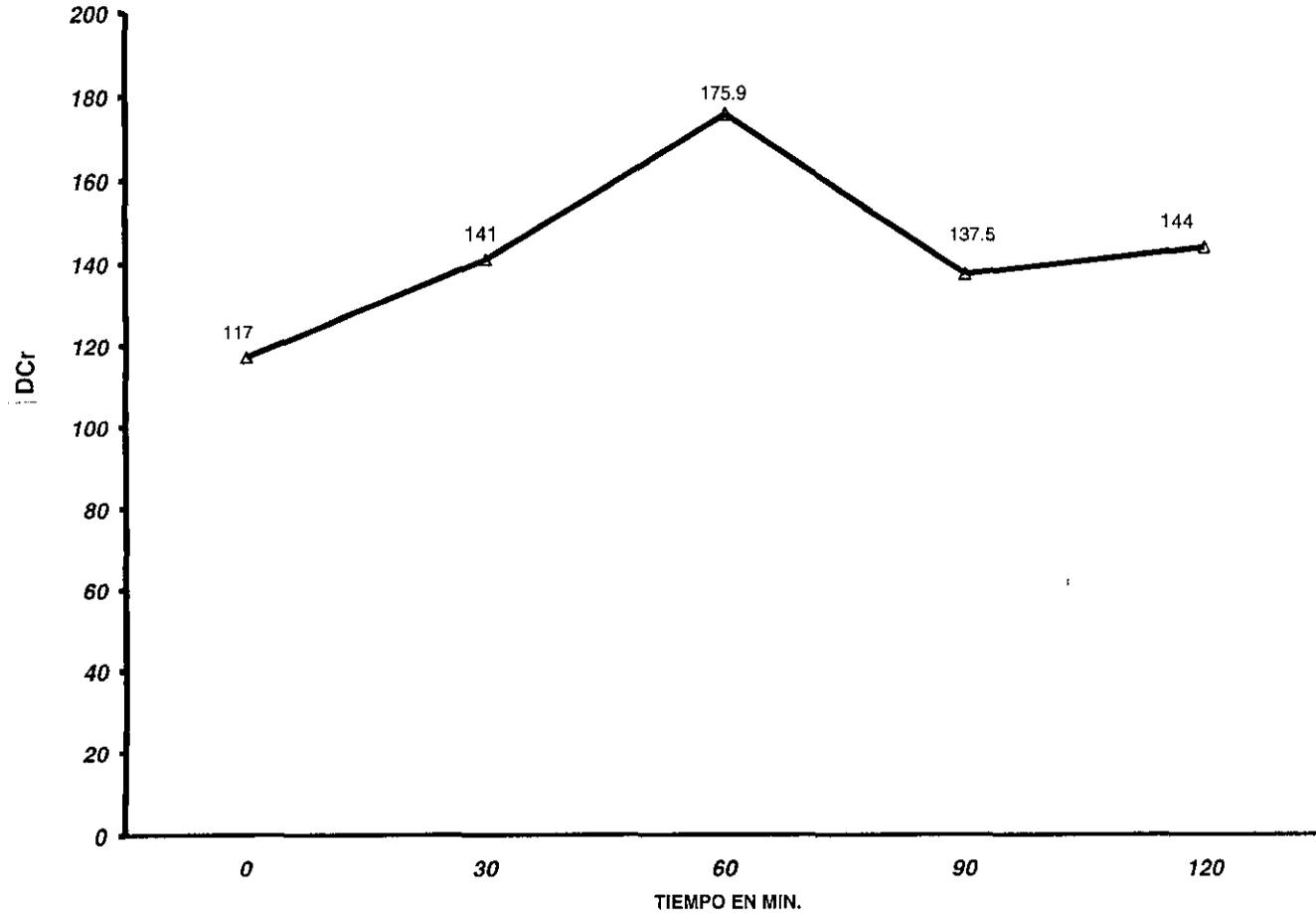
PACIENTES	Reserva Funcional Renal			FACTORES QUE AFECTAN LA FUNCION RENAL						
	Basal	60 min.	120 min.	Vincristina	CFM	Adriamicina	MTX	Ara-c	6-Mercapto.	Ifofamida
		Dep. Creat ml/min./1.73								
3	167	162.8	253							
4	185	172.9	119.1							
FASE POSTRATAMIENTO										
3	88.8	132.9	135	1.08 gr DA	10.9 gr DA					66.5 gr DA
4	148.4	105	172	18.4 mg DA	1.6 gr DA	175.5 mg DA	82 mg DA	150 mg DA	525 mg DA	

CUADRO 1.- Incremento de la Reserva Funcional Renal por paciente

PACIENTE	DCr ml/min/1.73 m <sup>2</sup> SC. BASAL.	DCr ml/min/1.73 m <sup>2</sup> SC a los 60 min.**	% RFR *
1	116.4	239.5	123
2	173.6	212.2	38.6
3	125.8	162.8	37
4	92.8	172.9	80
5	101.6	193.1	91.5
6	108.1	183.8	75.7
7	117	175.9	58.9

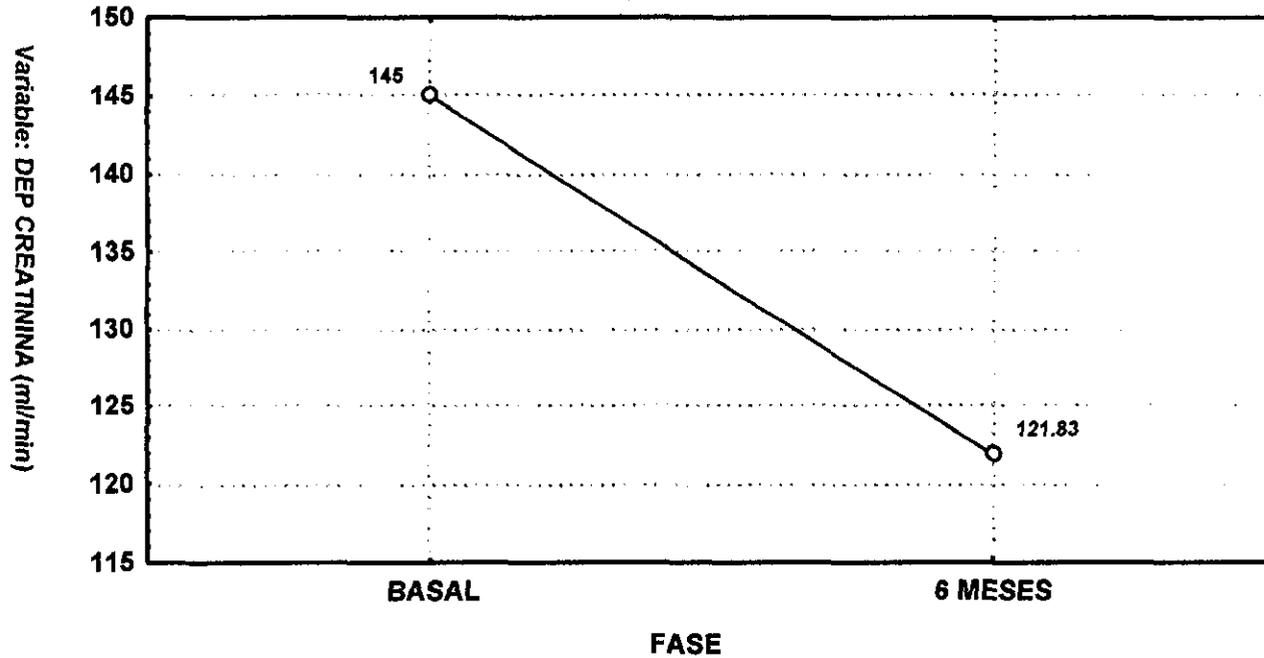
\*formula  $\frac{\text{Dcr basal} - \text{Dcr Maxima}}{\text{Dcr basal}} \times 100\%$ , \*\* A los 60 minutos

**GRAFICA 1:**  
**Paciente 7: Curva de depuracion de creatinina posterior el paso de una carga de proteinas**

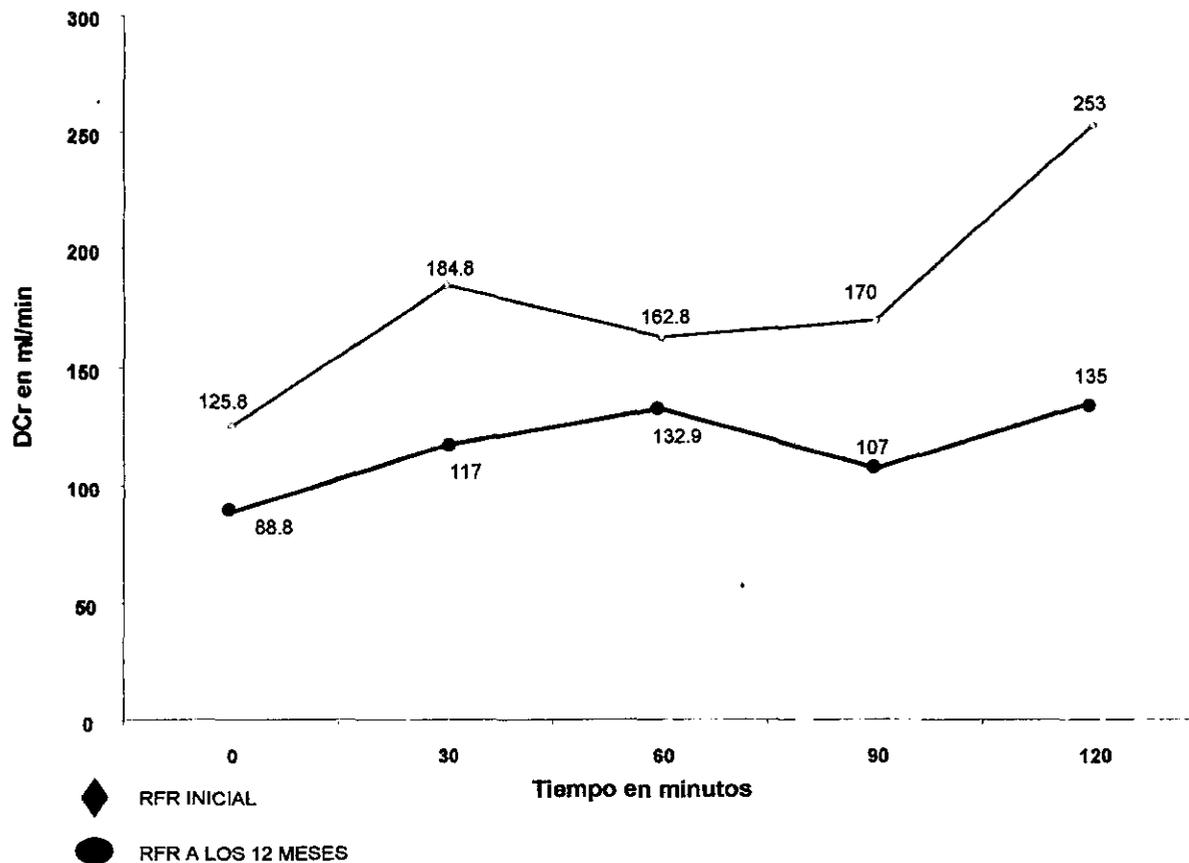


**Grafica 2.**

**Promedio de la Depuración de Creatinina al inicio  
y a los 6 meses del estudio  
 $p < .2403$**

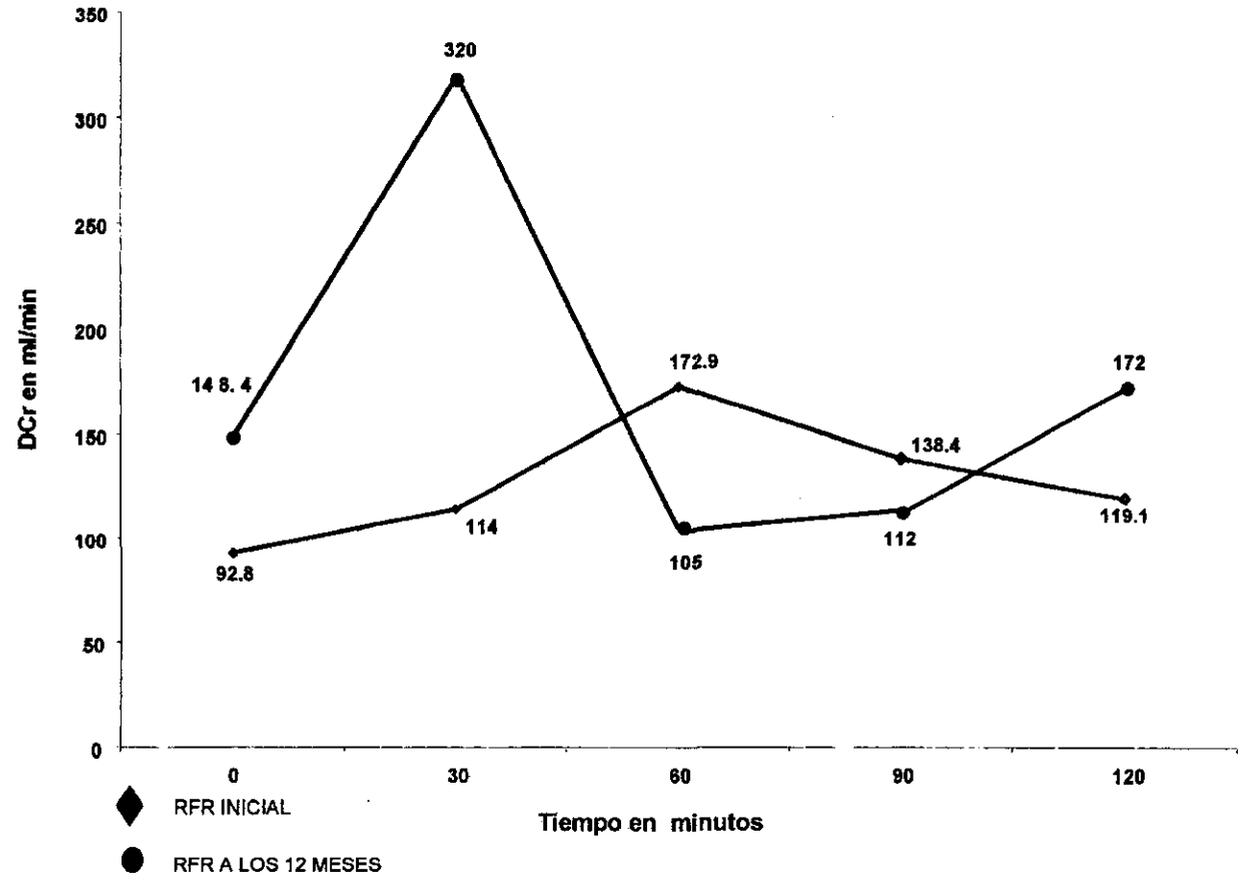


**GRAFICA 3:**  
**Paciente 3. Depuración de creatinina posterior a una carga de proteínas.**

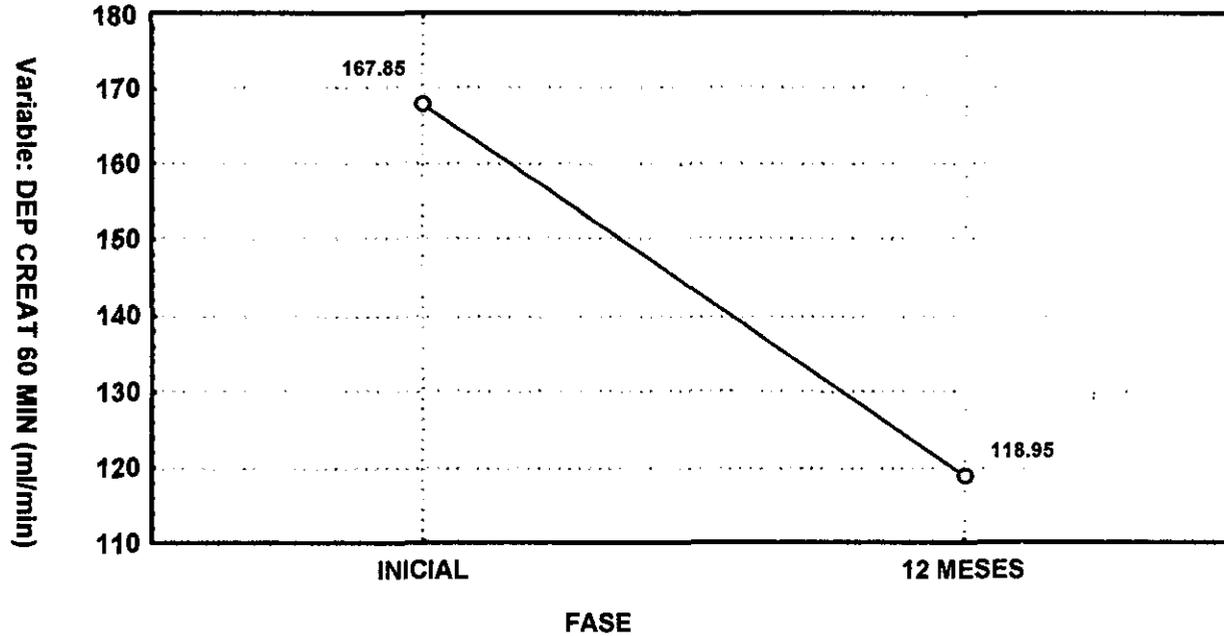


GRAFICA 4:

Paciente 4. Depuración de creatinina posterior a una carga de proteínas.

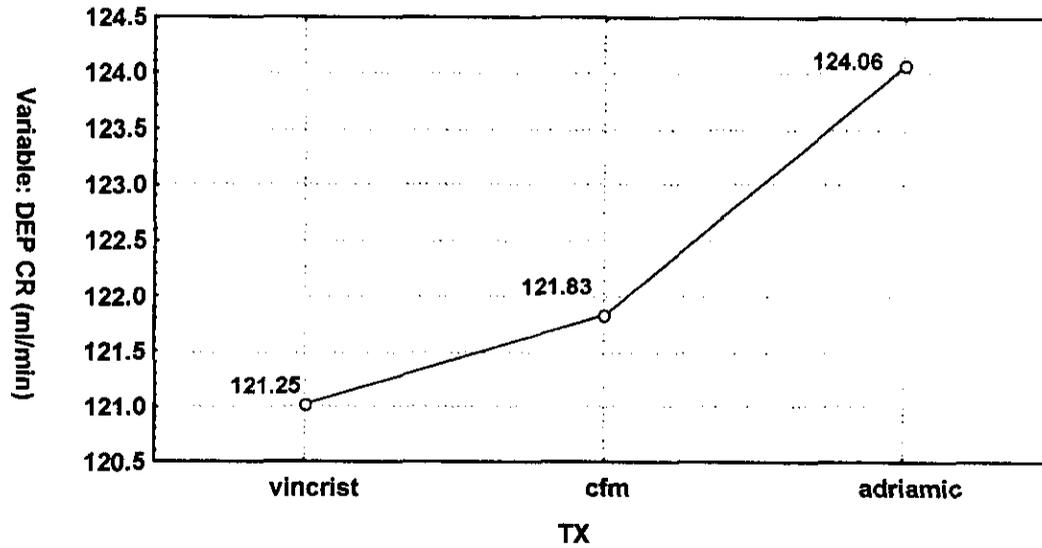


**Grafica: 5.**  
**Promedio de la Depuración de Creatinina al inicio**  
**y al año del estudio.**  
 **$p < 0.0810$**



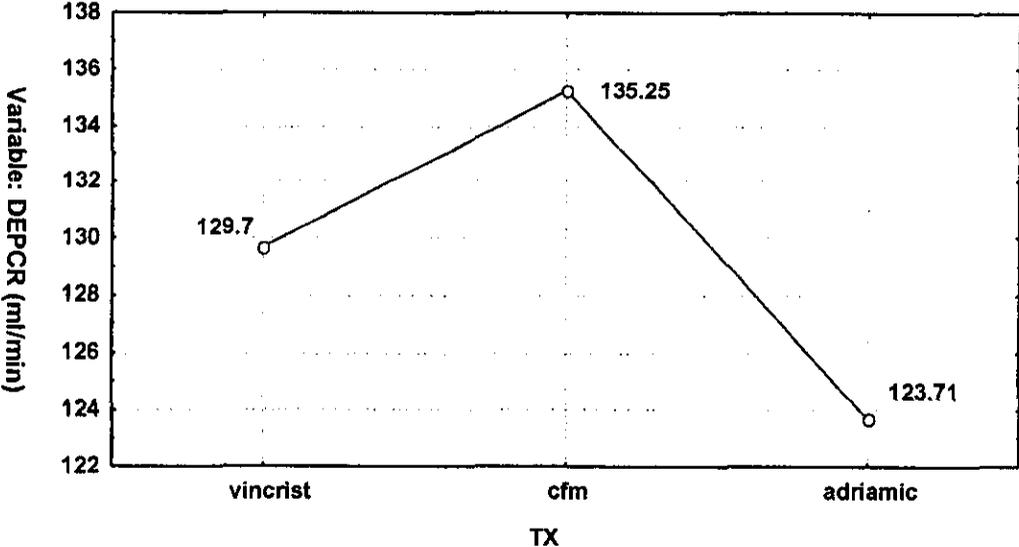
**Grafica: 6.**  
**Efecto en la Depuración de Creatinina de los diferentes medicamentos**  
**a los 6 meses de tratamiento**

**p < 0.9818**



**Grafica: 7.**  
**Efecto en la Depuración de Creatinina de los diferentes medicamentos a los 12 meses de tratamiento.**

**p < 0.8496**



**BIBLIOGRAFIA**

- 1.-Cleper R, Davidovitz M, Halevi R: Renal functional reserve after acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1997;11:473-76.
- 2.-Woods LL: Intrarenal Mechanisms of Renal Reserve. *Seminars in Nephrology* 1995;15(5):386-95.
- 3.-Lindner C, Gaboury and Woods LL: Renal Reserve in Pregnancy. *Seminars in Nephrology* ; 1995.
- 4.-Pullman NT: Renal Reserve: Early Work and personal Reminiscences from the 1940. *Seminars in Nephrology* 1995.
- 5.-Anastasio P, Santoro D, Spitali L: Renal Functional Reserve in Children. *Seminars in Nephrology* 1995.
- 6.-De Santo NG, Capasso G, Anastasio P, Coppola S: The Renal Hemodynamic response following a meat meal in children with Chronic renal Failure and in Healthy Controls. *Nephron* 1990;56:136-42.
- 7.-De Santo NG, Capasso G, Anastasio P: Renal Functional Reserve. *Child Nephrol Urol* 1991;11:140-45.
- 8.-De Santo NG, Capasso G, Anastasio P: Renal Function Reserve in children with and without Renal Disease. *Nephron* 1991;59:1-6.
- 9.-Antignac C, Kindermans C, Dartois AM: Renal Functional Reserve in children with reduced renal mass. Study by two dietary periods. *Pediatr Nephrol* 1990;4:607-13.
- 10.-Rugiu C, Oldrizzi L, Maschio G: Renal reserve in Patients with solitary Kidneys. *Seminars in Nephrology* 1995.
- 11.-Verplanke AJW, Herber RFM, Wit R: Comparison of Renal Function Parameters in the assessment of Cis-platino induced Nephrotoxicity. *Nephron* 1994;66:267-72.
- 12.-Rosi RM, Krist C: Estimation of Ifosfamide-Cis platinum induced renal toxicity by urinary protein analysis. *Pediatr Nephrol* 1994;8:151-57.
- 13.-Flizer D, Ritz E, Franek E: Renal reserve in the Elderly. *Seminars in Nephrology* 1995.

14.-De Santo NG, Cirillo M, Anastasio P: Renal response to an acute oral protein load in Healthy Humans and patients with renal disease or Liver Cirrhosis. *Seminars in Nephrology* 1995.

15.-Bosch PJ: Renal reserve: a Functional View of Glomerular filtration Rate. *Seminars in Nephrology* 1995.

16.-De Santo NG, Anastasio P, Coppola S: Age related Changes in Renal Reserve and renal tubular function in Healthy Humans. *Child Nephrol* 1991;11:33-40.

17.-Woods LL: Mechanisms of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. *Kidney Int* 1993;45:411-16.

18.-Thomas MD, Grald A, Williams DJ: What Does the renal reserve mean?. *Kidney int* 1994;45:411-16.