

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**Factores de riesgo para el desarrollo de
alteraciones en la función renal en pacientes
pediátricos con tumores sólidos del Hospital Central
Sur de Alta Especialidad de PEMEX**

Tesis para obtener el título de Especialidad en Pediatría

PRESENTA

Cerón Duran, Gloria Sofía

Asesores:

Estefan Garfias, Janette

Reyna Figueroa, Jesús

2006



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.

COMITE DE APROBACION DE TESIS

DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad

DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA
Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación

DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS
Profesora Titular del Curso

DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS
Tutora de Tesis

DR. JESÚS REYNA FIGUEROA
Co-Tutor de Tesis

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco con el corazón y el alma a Dios por la bendición de poder estar cumpliendo uno de los sueños más importantes en mi vida.

A la Dra. Ana Elena Limón Rojas por la oportunidad y la confianza brindada para formar parte del equipo de trabajo del Departamento de Pediatría del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

A todos mis profesores especialmente por la enseñanza y los conocimientos que día a día me compartieron, a mis compañeros de la Especialidad por los momentos de trabajo, las tristezas, alegrías y las metas logradas en tres años de entrenamiento de Pediatría.

A la Dra. Janette Estefan Garfias y al Dr. Jesús Reyna Figueroa especialmente porque gracias a su apoyo se ha logrado este trabajo de tesis.

A mi familia y a Mickaël por su amor, contención y la fortaleza que me brindan en la realización de mis proyectos.

DEDICATORIA:

A mis padres (Jorge Raúl Cerón Córdoba y Sanjuana Leticia Durán Mosquéda) por el regalo de la vida y las fuertes raíces de las que formo parte.

A mis hermanos Raúl y Mario por compartir juntos la aventura de la vida y ahora estar definiendo nuestro propio camino con el amor, orden y bendición de Dios y de nuestros padres.

A mi sobrino Diego por contagiarme su alegría por vivir y sus ganas de conocer y descubrir lo bello que es la vida.

A todos los niños que hicieron posible aprendiera Pediatría y con quienes cada día renové mi espíritu de niña.

*Factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones en
la Función renal en pacientes pediátricos con tumores
sólidos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de
Petróleos Mexicanos*

COMITE DE APROBACION DE TESIS.....	1
AGRADECIMIENTOS:.....	3
DEDICATORIA:.....	4
I - ANTECEDENTES:.....	6
I.1 – Introducción :.....	6
I.2 – Generalidades del Cáncer en la poblacion pediátrica:.....	6
I.3 – Clasificacion de Neoplasias en niños:.....	7
I.4 – Prevalencia de Neoplasias por grupo de edad:	7
I.5 – Qimioterapia:.....	8
I.5.a – Generalidades:.....	8
I.5.b – Ifosfamida:.....	9
I.5.c – Platinos:.....	9
I.6 – Factores de riesgo de daño renal diferentes a Quimioterapia:.....	10
I.6.a – Antibióticos:.....	10
I.6.b – Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES):.....	11
I.6.c – Medio de contraste:.....	13
II - JUSTIFICACION:.....	14
III - HIPOTESIS:.....	15
IV – DEFINICION DEL PROBLEMA:.....	16
V – OBJETIVOS:.....	17
V.1 – Objetivo General:.....	17
V.2 – Objetivos Secundarios:.....	17
VI – TIPO DE ESTUDIO:.....	18
VII – MATERIALES Y METODOS:.....	18
VII.1 – Universo y Muestra:.....	18
VII.2 – Grupos de Estudio:.....	18
VIII – DEFINICION DEL UNIVERSO:.....	19
IX – CRITERIOS DE INCLUSION:.....	19
X – CRITERIOS DE EXCLUSION:.....	19
XI – SELECCION DE LA MUESTRA:.....	19
XII – PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACIÓN.....	21
XIII – ANALISIS ESTADISTICO:.....	22
XIII.1 – Descripción Operativa:.....	22
XIII.2 – Definiciones Operativas:.....	22
XIV – RESULTADOS:.....	23
XV – DISCUSIÓN:.....	24
XVI – CONCLUSIONES:.....	26
XVII – BIBLIOGRAFÍA:.....	27
XVIII – ANEXOS:.....	29
XVIII.1 – Tabla 1:.....	29
Sistema Nervioso central.....	29
XVIII.1 – Tabla 2:.....	30

I - ANTECEDENTES:

I.1 – Introducción :

El riñón es el principal órgano que regula la composición del medio interno y el principal determinante de la tasa de Filtración Glomerular es el flujo plasmático o renal, que a su vez depende de los tonos arteriolares.

La dilatación de la arteriola eferente o la contracción de la arteriola aferente disminuyen el valor de la presión hidrostática capilar y por lo tanto también de la Filtración Glomerular.

Existen diversos factores que afectan éste tono arteriolar o bien cuasan alteración estructural renal lo cual condiciona daño de la función renal.

La Depuración de creatinina constituye el método más usado para la estimación sistemática de la velocidad de Filtración Glomerular¹. Esta en la población pediátrica se obtiene mediante ecuaciones que requieren de la medición de la creatinina sérica, sexo y talla.

En los pacientes pediátricos el diagnóstico inicial de enfermedad renal puede realizarse mediante pruebas sencillas en etapas tempranas; lo cual es importante para poder establecer un diagnóstico oportuno debido a que la enfermedad renal es un factor de morbimortalidad importante y sobretodo en los pacientes con patología oncológica, en donde existe mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal secundario al mismo proceso oncológico o bien a los medicamentos y condiciones asociadas a éste.

En este trabajo se buscan los factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad en los pacientes pediátricos con diagnóstico de tumor maligno.

La decisión para utilizar la tasa de filtración glomerular se tomó basados en la última publicación realizada por la National Kidney Foundation sobre Guías para Daño Renal Crónico en Niños y Adolescentes, en donde se menciona que ésta es la mejor medida de la función renal en forma general².

El tracto urinario puede sufrir los efectos tardíos de la quimioterapia como en el caso de la nefritis crónica e hipertensión renovascular³.

La nefrotoxicidad que es el tema que nos compete es un efecto tóxico agudo y/o crónico de algunos antineoplásicos usados en tumores malignos; pero rara vez es necesario realizar hemodiálisis⁴.

I.2 – Generalidades del Cáncer en la población pediátrica:

Para el objetivo de este trabajo es importante conocer algunos aspectos de las Enfermedades Oncológicas en Pediatría así como la relación de los factores de riesgo de falla renal en los pacientes que cursan con estas patologías, lo cual se describe a continuación:

El cáncer en la edad pediátrica ocupa la segunda causa de mortalidad en los países industrializados. En la República Mexicana actualmente es la segunda causa de muerte entre los 5 a 14 años de edad.

La prevalencia en México de este grupo de enfermedades de la infancia representa el 5% de todos los padecimientos malignos⁵.

I.3 – Clasificación de Neoplasias en niños:

A partir de 1987 se estableció una clasificación para agrupar a las diferentes neoplasias en 12 grandes grupos en los niños, la cual se basa en su aspecto histológico.

En este trabajo se realiza una selección de los tumores sólidos de acuerdo a esta Clasificación.

Según la clasificación mencionada las neoplasias en los niños se agrupan en los siguientes grupos⁶:

I	Leucemias
II	Linfomas y otras neoplasias reticuloendoteliales
III	Tumores del Sistema Nervioso Central (sistema nervioso simpático)
IV	Retinoblastoma
V	Tumores Renales
VI	Tumores hepáticos
VII	Tumores óseos
VIII	Tumores de tejidos blandos
IX	Tumores de células germinales, trofoblásticas y otras neoplasias gonadales
X	Carcinomas y otras neoplasias epiteliales malignas
XI	Otras neoplasias malignas inespecíficas

I.4 – Prevalencia de Neoplasias por grupo de edad:

De acuerdo a la edad en los menores de un año predominan los tumores embrionarios, en el grupo de 1 a 4 años las leucemias sobretodo la linfoblástica aguda; también son frecuentes los tumores renales, del sistema nervioso central e inicia la aparición de los linfomas.

En el grupo de 5 a 9 años, las leucemias siguen siendo las más frecuentes, aumentan los linfomas (predominando la Enfermedad de Hodgkin) y se inicia la presentación de los tumores óseos.

En el grupo de 10 a 14 años se continúa el predominio de las leucemias, pero aumenta la frecuencia de los linfomas y tumores óseos.

En lo que se refiere al sexo, en general la razón hombre/mujer es mayor que 1 para el conjunto de todas las neoplasias pero difiere según el tipo de neoplasia que se estudie⁷.

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, se atienden aproximadamente 30 niños con diferentes neoplasias por año, tanto en hospitalización como en consulta Externa de Hematología Pediátrica y consulta externa de Oncología Pediátrica.

Actualmente son 20 pacientes con Leucemia linfoblástica aguda, 1 con Leucemia-Linfoma, 2 con Leucemia Mielocítica, 1 con Linfoma no Hodgkin, 2 con Neuroblastoma, 2 con tumor de Wilms, 2 con Meduloblastoma, 3 con Tumor neuroectodérmico primitivo, 1 con astrocitoma pilocítico, 1 con craneofaringioma, 1 con sarcoma indiferenciado de tejidos blandos, 4 con osteosarcoma, 2 con retinoblastoma.

I.5 – Qimioterapia:

I.5.a – Generalidades:

El propósito de tratar el cáncer con agentes quimioterapéuticos es prevenir que las células cancerígenas se multipliquen, invadan, metastatizen y finalmente maten a su hospedero⁸.

Debido a que la multiplicación celular es una característica de las células normales, la mayoría de los antineoplásicos también tienen efectos tóxicos sobre éstas, lo cual tiene efectos secundarios y adversos en los diferentes órganos o sistemas más susceptibles.

Los protocolos de quimioterapia más eficaces inhiben o erradican completamente todas las células malignas, mientras preservan la médula y otros órganos diana como el riñón, permitiendo que recuperen su función normal o al menos satisfactoria.

Lo cual es motivo de éste estudio debido a que el daño renal es un factor determinante para la calidad de vida como parte integral del manejo de los pacientes pediátricos con enfermedad oncológica.

Una de las características que diferencian a los antineoplásicos de la mayoría de los otros fármacos es la frecuencia y gravedad de los efectos secundarios esperados y las dosis terapéuticas habituales.

Por ejemplo: la dosis del cisplatino y el carboplatino está relacionada con la disfunción renal, en el primer caso puede aparecer elevación de la creatinina sérica, uremia y alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia e hipokalemia). En el caso del Methotrexate hay elevación de la creatinina sérica, uremia y hematuria⁹.

I.5.b – Ifosfamida:

La ifosfamida causa daño tubular proximal y su mayor efecto adverso: la cistitis hemorrágica, ha disminuido con el uso de mesna, que es un tilió sintético que detoxifica el metabolito.

Skinner R. estudió una cohorte de 12 pacientes de entre 1 a 10 años posteriores al tratamiento con Ifosfamida; como resultado no se encontraron cambios estadísticamente significativos entre toxicidad glomerular y toxicidad tubular durante el tiempo de estudio, pero se concluyó que la nefrotoxicidad está presente en forma considerable hasta 10 años después de haber completado el tratamiento con Ifosfamida¹⁰.

En un estudio publicado en la revista *Adolescent Medicine* en el 2005 se encontró que a pesar de la administración de mesna, aproximadamente 40% de niños tratados con ifosfamida desarrollan tubulopatía renal subclínica persistente y 5% tienen síndrome De Toni-Debre-Fanconi, retraso en el crecimiento, raquitismo y falla renal progresiva.

I.5.c – Platinos:

En cuanto al uso de Cisplatino se estimó un rango de 8.4% +/- 4.9% de disminución en la tasa de filtración glomerular por dosis recibida, pero con pronóstico para la recuperación y estabilización de la función renal favorable en forma general.

Womer et al encontró que de 24 niños con Depuración de creatinina menor a 80 ml/min al final del tratamiento con cisplatino, el 92% mostró mejoría, de los cuales 46% tuvieron Depuración de creatinina mayor a 80 ml/min en un periodo de 2.5 años, en el mismo estudio 80% de 15 pacientes con depuración de creatinina normal al final del tratamiento se mantuvo sin alteraciones en los siguientes 2.5 años¹¹.

Hanigan y sus asociados mostraron que las células en el túbulo renal proximal metabolizan el cisplatino a una nefrotoxina thiol y el prevenir este metabolismo previene el daño renal tanto in vitro como in vivo.

El carboplatino es un análogo del cisplatino menos nefrotóxico, lo cual se corrobora en el estudio realizado por English et al quienes estudiaron la función tubular y glomerular de 23 niños antes y después de dos años de tratamiento con carboplatino sin encontrar disminución importante en la depuración de creatinina y concluyeron que el carboplatino causa daño renal sólo cualitativamente similar al del cisplatino¹².

A. Suarez y cols estudiaron la función renal de 74 niños con tumores de mesénquima malignos en remisión completa después de un año de que recibieron el mismo protocolo de quimioterapia con Ifosfamida (SIOP MMT 84) con edades entre 4 meses y 17 años. Encontraron que el 78% de los pacientes tuvieron función renal normal y solo el 22% presentaron anomalías renales con un 5% que desarrolló Síndrome de Fanconi, elevación de beta2 microalbuminuria y disminución de la reabsorción de fosfato¹³.

Stefano Ferrari et cols estudiaron la función renal de pacientes pediátricos y adultos tratados con altas dosis de Ifosfamida, Cisplatino y altas dosis de Methotrexate quienes encontraron que el 50% de los individuos estudiados mostraron disminución de la función renal glomerular y proteinuria, aproximadamente ¼ de ellos presentó glucosuria y se detectó daño proximal tubular progresivo, con lo que concluyeron que debe de monitorizarse la función renal en los pacientes que reciben este tipo de quimioterapia¹⁴.

Se ha expuesto que la nefrotoxicidad es un efecto secundario agudo común de la quimioterapia, sobretodo los agentes alquilantes, los metales pesados y el methotrexate. El tratamiento de soporte, (hiperhidratación) ha permitido la disminución de este efecto en forma parcial¹⁵.

Debido a la gravedad de los efectos secundarios, es importante monitorizar al paciente con atención para detectar reacciones adversas y poder modificar el tratamiento antes de que aparezcan efectos tóxicos que pongan en peligro la vida de este .

I.6 – Factores de riesgo de daño renal diferentes a Quimioterapia:

La falla renal aguda puede ser causada por medicamentos, sepsis, condiciones de hipoperfusión, depleción de volumen, daño renal intrínseco y obstrucción postrenal. Los medicamentos producen disfunción renal mediante necrosis tubular aguda, daño tubular y tubulointersticial. La presencia de falla renal aguda en los pacientes en estado crítico está relacionada con mayor riesgo de mortalidad y la detección temprana de daño renal secundario a medicamentos puede mejorar la morbi-mortalidad en ellos¹⁶.

La existencia de otros factores que producen daño renal en la población pediátrica con enfermedad oncológica, pueden ser de origen exógeno o endógeno.

En el primer caso es importante mencionar que los pacientes pediátricos con enfermedad oncológica tienen un mayor uso de antibióticos que en la población general, porque cursan con un acmé que va desde 10 hasta 15 días posterior a la administración de quimioterapia caracterizado por aplasia medular (leucopenia y neutropenia). Durante este periodo tienen mayor susceptibilidad de contraer infecciones o incluso de desarrollar sepsis.

I.6.a – Antibióticos:

Dentro de este grupo los aminoglucósidos son agentes causantes de Síndrome de Fanconi (proteinuria, aminoaciduria, enzimuria, glucosuria y falta en la concentración de la orina).

La nefrotoxicidad secundaria a los aminoglucósidos se relaciona a que una mínima cantidad de éstos están unidos a proteínas y son eliminados por los riñones a través de filtración glomerular, los cuales se acumulan en las células tubulares renales de la corteza y causan nefrotoxicidad a las células epiteliales tubulares proximales, causando alteración en

la reabsorción de proteínas, en la función mitocondrial y en la bomba sodio potasio ATPasa.

Esto se manifiesta clínicamente a los 5 a 10 días posteriores de haber iniciado el medicamento con elevación de los niveles de urea, nitrógeno ureico y falla renal aguda no oligúrica.

Izzedine H et cols encontraron insuficiencia renal en más del 25% de los pacientes a los que se les administraron estos fármacos, concluyendo que la persistencia de éste Síndrome por más de un mes puede ser secundaria al acúmulo de aminoglucósidos en la corteza renal¹⁷.

Las Tetraciclinas por otra parte aún administradas a dosis recomendadas pueden causar toxicidad renal.

La nefritis intersticial alérgica aguda es causada especialmente por antibióticos betalactámicos como la penicilina y las cefalosporinas, que son de los antibióticos utilizados ampliamente en los paciente con enfermedad oncológica, aunque también puede ser secundaria al uso de sulfonamidas, fluoroquinolonas y la vancomicina. Las manifestaciones clínicas renales incluyen piuria, eosinofilia y Proteinuria leve. Se ha reportado como causa de falla renal aguda en un 3 a 15% de los casos¹⁸.

Dentro de las infecciones con las que cursan los pacientes con enfermedad maligna tumoral nos enfocaremos especialmente a las de vías urinarias debido a que se ha visto que las complicaciones y consecuencias de éstas en los pacientes pediátricos incluyen daño del parénquima renal irreversible.

Wennerstrom y cols mostraron que la tasa de filtración glomerular se reduce en forma significativa en pacientes con cicatrices renales durante un periodo de 20 años de seguimiento. En otro estudio realizado por Jacobson y cols 30 niños con cicatriz renal focal no obstructiva fueron estudiados por 27 años; tres de ellos desarrollaron enfermedad renal terminal¹⁹.

Se ha relacionado la enfermedad del parénquima renal posterior a infecciones de vías urinarias con el consecuente desarrollo de hipertensión y disfunción renal.

1.6.b – Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES):

Otro grupo de medicamentos son los antiinflamatorios no esteroideos usados como tratamiento del dolor secundario a la liberación de prostaglandinas, bradiquinina, histamina y sustancia P, a su vez producto de la distensión o infiltración del cáncer, necrosis u obstrucción de la masa tumoral.

Las diferentes modalidades de manejo de las enfermedades malignas en pacientes pediátricos incluyen quimioterapia, radioterapia y cirugía, de las cuales todas pueden producir dolor que frecuentemente es tratado con anti-inflamatorios no esteroideos.

A pesar de que el uso de los AINES es generalmente seguro y bien tolerado, existe un potencial y significativo riesgo de nefrotoxicidad. En situaciones con disminución del flujo sanguíneo renal la producción de prostaglandinas en la corteza y medula renal incrementa para mantener el tono arteriolar aferente lo cual antagoniza la vasoconstricción renal causada por la angiotensina II, la norepinefrina, vasopresina y endotelina²⁰.

La nefropatía por anelgésicos es una nefritis intersticial lentamente progresiva caracterizada por riñones pequeños e irregulares con necrosis papilar y los datos clínicos tempranos incluyen oliguria, leucocituria esteril y hematuria microscópica, la progresión es insidiosa encontrando posteriormente hallazgos relacionados a falla renal avanzada en forma tardía²¹.

A través de la ciclooxigenasa, los AINES disminuyen la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras y la consiguiente vasoconstricción provoca daño renal; siendo la menos toxica el ácido acetil salicílico y la más la indometacina.

El ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno tienen un riesgo intermedio para la disfunción renal. La falla renal aguda secundaria a AINES se manifiesta rápidamente por disminución en la depuración de creatinina, o bien se pueden producir algunos otros síndrome renales como el Síndrome nefrótico, la Nefritis intersticial y la Necrosis papilar, las cuales generalmente remiten al discontinuar el medicamento²².

En el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica encontraron que la tasa de incidencia de falla renal aguda era de 1.1/10000 personas por año, concluyendo que el uso de antiinflamatorios no esteroideos incrementa 3 veces más el riesgo de desarrollar falla renal aguda²³.

Se realizó una investigación del dolor en el cáncer y el cuidado paliativo con datos del Cochrane Central Register of Controlled Trials, en donde se incluyeron 44 ensayos con un total de 3084 pacientes en donde se concluyó que:

- Los AINES resultan más eficaces que el placebo para tratar el dolor por cáncer.
- Faltan evidencias claras para demostrar la mayor seguridad de uno AINE frente a otro.
- Los ensayos de combinaciones de AINES con un opioide han dado como resultado que no hay ninguna diferencia (4 de 14 artículos), una tendencia estadísticamente insignificante hacia la superioridad (1 de 14 artículos) o bien que a lo sumo hay una ligera ventaja estadísticamente significativa (9 de 14 artículos), en comparación con el uso de cada uno por separado²⁴.

En un estudio realizado en la Universidad de Niigata en Japón se sugirió que la quimioterapia induce disfunción persistente de un transportador anionico que regula la secreción del paraminobutirato en niños, que sugiere disminución en el flujo sanguíneo renal o disminución en su función de excreción.

Algunos componentes como las sales biliares, el citrato, lactato y compuestos exógenos como la penicilina, sulfonamidas, furosemide, salicilatos también son regulados en su excreción por éste transportador.

Por lo tanto en los pacientes con un sistema disfuncional de este transportador (pacientes que reciben quimioterapia) estos medicamentos alcanzan mayores niveles séricos y por lo tanto causan efectos adversos graves²⁵.

I.6.c – Medio de contraste:

El uso de medio de contraste también es un factor muy importante dentro del seguimiento que se les da a los pacientes con enfermedad oncológica, para valorar la respuesta al tratamiento así como para la resección quirúrgica de los tumores o corroborar el caso de infiltración a tejidos blandos ú órganos adyacentes.

Este medio de contraste tiene potencial nefrotoxicidad, tanto por alteración en la hemodinamia renal así como por daño directo de las células tubulares renales, por lo cual es una factor de riesgo importante a considerar.

La prevención de éste tipo de nefropatía se ha estudiado y parece ser que el uso de N-acetylcisteína es la forma de disminución de riesgo de daño renal más prometedora²⁶.

II - JUSTIFICACION:

La frecuencia de enfermedades hematooncológicas en Pediatría ha aumentado en los últimos años.

En nuestro hospital, la mayoría de los pacientes pediátricos tienen algún tipo de enfermedad hematooncológica, siendo la función renal uno de los aspectos que más preocupación causa sin conocer la cifra real de las complicaciones ni los factores en nuestra institución que puedan alterarla.

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos no se cuenta con estudios previos de la Función renal en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia para los tumores sólidos en su mayoría nefrotóxicos.

Así como en su mayoría por las características propias de la población son susceptibles a daño renal secundario a factores diferentes a la quimioterapia, que deben ser estudiados.

Los efectos nefrotóxicos y las alteraciones electrolíticas ocasionan alteración en el crecimiento y desarrollo en la infancia lo cual incrementa la morbimortalidad de estos pacientes.

III - HIPOTESIS:

H₀: La quimioterapia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones en la función renal en pacientes con tumores sólidos y en particular el cisplatino y el carboplatino.

IV – DEFINICION DEL PROBLEMA:

¿ Cuáles son los principales factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones en la Función renal en pacientes con tumores sólidos ?

V – OBJETIVOS:

V.1 – Objetivo General:

Conocer los factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones en la Función renal en pacientes con tumores sólidos.

V.2 – Objetivos Secundarios:

Conocer las características epidemiológicas de los pacientes de Pediatría con tumores sólidos que son atendidos en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

VI – TIPO DE ESTUDIO:

Estudio de casos y controles.

VII – MATERIALES Y METODOS:

VII.1 – Universo y Muestra:

Se estudiaron los expedientes de los niños atendidos por el Servicio de Oncología Pediátrica del H.C.S.A.E. de PEMEX ; a partir del año de 1990 a agosto del 2006 que correspondieron a pacientes con diagnósticos de tumor sólido, de los que se obtuvo la siguiente información:

- ✓ Nombre.
- ✓ Ficha.
- ✓ Tipo de tumor.
- ✓ Clasificación.
- ✓ Lugar de residencia.
- ✓ Quimioterapia recibida en los primeros 4 meses de tratamiento.
- ✓ Depuración de creatinina en orina de 24 horas por mes durante los primeros 4 meses de tratamiento.
- ✓ Identificación de infección de infección de vías urinarias, anemia, sepsis durante los primeros cuatro meses de quimioterapia.
- ✓ Identificación de uso de antibióticos y/ó analgésicos y/ó esteroides y de administración de medio de contraste durante los primeros cuatro meses de quimioterapia.

VII.2 – Grupos de Estudio:

Se incluyeron a los pacientes con expediente clínico que no tuvieran historial de falla renal conocida previo al uso de Quimioterapia; con infección de vías urinarias ó malformaciones renales.

Se definieron 2 grupos:

Grupo 1 - “Casos”: En el que se considero a pacientes con Depuración de creatinina de acuerdo al Indice de Shwartz de:

- > 8 semanas de vida (mujeres y varones): 41 – 91 ml/min.
- 2 – 12 años (mujeres y varones): 106 – 160 ml/min.
- 13- 21 años (mujeres): 104 - 148 ml/min.
- 13 – 21 años (varones): 110 – 170 ml/min.

Grupo 2 - "Controles": Se consideró a pacientes con Depuración de creatinina de acuerdo al Índice de Scchwartz de:

- > 8 semanas de vida (mujeres y varones): <41 y/o >91 ml/min.
- 2 – 12 años (mujeres y varones): <106 y/o > 160 ml/min.
- 13- 21 años (mujeres): <104 y/o > 148 ml/min.
- 13 – 21 años (varones): < y/o > 110 – 170 ml/min.

VIII – DEFINICION DEL UNIVERSO:

Población pediátrica derechohabiente del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos con diagnóstico de tumor sólido que hayan sido atendidos a partir del año 1990 y hasta agosto del 2006.

IX – CRITERIOS DE INCLUSION:

- a) Pacientes de entre 0 a 16 años.
- b) Diagnostico por Estudio Anatomopatológico de tumor sólido.
- c) Que cuente con Pruebas de función renal basal y subsecuentes en el expediente realizada después de la administración de Quimioterapia.

X – CRITERIOS DE EXCLUSION:

- a) Pacientes con antecedentes de enfermedad renal diagnosticada anteriormente a la enfermedad oncológica.
- b) Pacientes que no cuenten con el expediente clínico completo.
- c) Pacientes con tumores renales.

XI – SELECCION DE LA MUESTRA:

Se realizó un expediente clínico de cada paciente que incluyó:

- ✓ Nombre
- ✓ Ficha
- ✓ Edad
- ✓ Sexo
- ✓ Diagnóstico
- ✓ Lugar de residencia
- ✓ Identificación de factores de riesgo para daño renal (anemia, infección de vías urinarias, uso de esteroides, antibióticos, anti-inflamatorios no esteroideos, medio de contraste para estudios de gabinete).
- ✓ Esquemas de quimioterapia recibidos por mes durante los primeros 4 meses de Quimioterapia.
- ✓ Resultados de las pruebas de Función renal (Depuración de Creatinina en orina de 24 horas por mes) durante los primeros 4 meses de Quimioterapia.

La información se obtuvo del Expediente Clínico.

XII – PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se solicitó a los pacientes que acudieran a una recolección de orina de 24 h. Con lo cual se calculó la función renal por medio de filtrado glomerular, por medio de la siguiente prueba de función renal:

→ Depuración de creatinina en orina de 24 hs.

Se documentó mediante resultados de exámenes de laboratorio, el daño renal en los sujetos estudiados, definiendo de acuerdo con la última Clasificación de la Fundación del Riñón (National Kidney Foundation) del año 2003.

Por medio de venopunción se solicitó química sanguínea (creatinina, urea y nitrógeno ureico) con base a los resultados se calculó la depuración de creatinina corregida por medio de la siguiente fórmula:

Depuración de creatinina corregida:

$$\frac{\text{Creatinina_urinaria}}{\text{Creatinina_plasmática}} \times \frac{\text{Volumen Urinario}}{1440} \times \frac{1.73}{\text{Superficie_corporal}}$$

XIII – ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó mediante medidas de tendencia central y de dispersión de las diferentes variables epidemiológicas. La estimación de riesgo se realizó mediante razón de momios con intervalos de confianza al 95% y chi cuadrada con corrección de Yates, tomando como significativas las variables con:

$$\boxed{\text{OR} > 3} \text{ y } \boxed{p < 0.05}$$

XIII.1 – Descripción Operativa:

- Se revisó el expediente clínico de los pacientes con diagnóstico de Tumor sólido que fueron atendidos en el HCSAE del año 1990 a agosto del 2006.
- Se formó una base de datos con los datos obtenidos con un apartado que identificaba si tenían o no daño renal previo a la quimioterapia y/o daño renal en los primeros 4 meses de quimioterapia.

XIII.2 – Definiciones Operativas:

- **Tumor sólido:** Se consideró a los tumores diferentes a Leucemia e Histiocitosis.
- **Alteración en la Función renal:** Se obtuvo el promedio de la suma de los resultados de la depuración de creatinina de 24 horas realizada durante los primeros cuatro meses de manejo con quimioterapia. El resultado fue la cifra utilizada para definir si existía Alteración en la Función renal de acuerdo a la última Clasificación de la K/DOKI del 2003.
- **Factor Nefrotóxico:** Variable que condicionó para desarrollo de Alteración en la Función renal de acuerdo a la Clasificación de la K/DOKI del 2003.

XIV – RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 38 pacientes con diagnóstico de Tumor sólido de los cuales de acuerdo a la Clasificación de Neoplasias de 1987 cuatro correspondieron a Linfomas (10.52%), cinco a Tumores del Sistema Nervioso Central (13.16 %), uno a Retinoblastoma (2.63 %), cuatro a Tumores hepáticos (10.52 %), 9 a Tumores óseos (23.68%), uno a Tumores de Tejidos blandos (2.63%), catorce a tumores de células germinales (36.84%).

Ver Tabla 1.

La media de edad fue de 7.1 años con una desviación estándar de más menos 4.1; 21 (39.6%) correspondieron al sexo femenino y 17 (32.2%) al sexo masculino. De los 38 pacientes un total de 22 pacientes tuvieron alteración en la depuración de creatinina.

Los factores de riesgo investigados que presentaron significancia estadística (OR mayor a tres y/o p menor a 0.05) fueron: el uso de Vincristina, Ciclofosfamida y que el tumor sea de Sistema nervioso central, el uso de Ethyol (nombre genérico) demostró ser un factor protector para la disminución de la depuración de creatinina.

Ver Tabla 2.

XV – DISCUSIÓN:

Las complicaciones renales en niños con tumores malignos primarios es un evento que se ha reportado con frecuencia en la literatura internacional en donde se ha contemplado que los medicamentos utilizados en la quimioterapia son el principal factor de riesgo para desarrollarlas, sin embargo existen otros factores que concomitantemente pueden favorecer al daño renal.

Es bien conocida la posibilidad de desarrollar infecciones tanto sistémicas como localizadas en donde el uso de antimicrobianos nefrotóxicos es obligado (sobretudo aminoglucósidos), además del riesgo inherente a la infección de daño renal debido al choque al que puede evolucionar.

Diversos estudios han evaluado otras variables como el uso de esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, la presencia de infecciones localizadas en riñón, anemia, uso de medio de contraste, como factores de riesgo para desarrollar daño renal.

Medicamentos como Ciclofosfamida se pueden asociar al desarrollo de cistitis hemorrágica más que a daño renal como lo dice Skinner R en Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children y como bien esta documentado por Rolan T. Skeel en la última edición del Handbook of Cancer Chemotherapy.

Así mismo el uso de Vincristina que es un medicamento con bajo riesgo de toxicidad renal, en nuestro estudio demostró tener riesgo para desarrollarlo.

El principal objetivo de este estudio fue el de evaluar y conocer los factores de riesgo propios de nuestra población dentro de los cuales el uso de medicamentos tales como: Vincristina, Ciclofosfamida y que el tumor sea de origen en el sistema nervioso central mostraron riesgo por arriba de 3 estadística y clínicamente significativos. Llama la atención que se corrobora que el uso de Amifostina es un medicamento protector para el daño renal.

Las principales limitaciones de nuestro estudio es el número de pacientes incluidos que no permiten en algunas variables tales como: el uso de esteroides, el uso de antibióticos y que el tumor sea del grupo de los Linfomas no hayan sido estadísticamente significativos, probablemente si se incrementa la muestra éstos puedan considerarse como factores de riesgo y disminuir así incluso el intervalo de confianza. Otra limitación del estudio es que no se estudio como tal insuficiencia renal sino que se tomó como variable de desenlace la depuración de creatinina, que a pesar de que es un parámetro utilizado frecuentemente en la clínica no valora como tal la disfunción del órgano.

La explicación de porque los factores antes mencionados pueden ocasionar daño renal se han documentado por Kakihara T y colaboradores en el estudio Impaired Tubular Excretory Function as a Late Renal Side Effect of Chemotherapy in Children, en los *datos de el*

Cochrane Central Register of Controlled Trials (Número 2, 2002), que incluyó información del MEDLINE (de enero de 1966 a marzo de 2003), EMBASE (de enero de 1980 a diciembre de 2001), LILACS (de enero de 1984 a diciembre de 2000) y Cochrane Central Register of Controlled Trials entre otros estudios mencionados en este trabajo.

XVI – CONCLUSIONES:

- 1) Se corrobora que el uso de algunos medicamentos considerados como protectores al administrar quimioterapia disminuye el riesgo de presentar nefrotoxicidad.
- 2) Pacientes con tumores de sistema nervioso central deben de tener un seguimiento más estrecho de la función renal.
- 3) Queda abierta la posibilidad de realizar nuevos estudios con mayor número de muestra para corroborar nuestros resultados porque probablemente otros factores puedan participar en el daño renal; sin embargo por la limitación del tamaño de muestra pudieron resultar no significativos.

XVII – BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Gordillo G, Exeni R, De la Cruz J. Función renal y su estudio. En: Nefrología Pediátrica. ELSEVIER SCIENCE 2da Edición. 2003: 27-30.
- 2) Hogg R. J, Furth S, Lemley K. V, Portman R, Schwartz G. J, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz A. T, Eknoyan G, Levey A. S. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in children and Adolescents: Evaluation, Classification and Stratification. Pediatrics. June 2003; 111(6).
- 3) Pizzo P, Poplack D. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. 4ta Edición. 2002: 1448-1449.
- 4) Roland T. Fundamentos biológicos y Farmacológicos de la quimioterapia para el tratamiento del cáncer. En: Quimioterapia del Cáncer. MARBARN 5ta Edición, 2000: 51.
- 5) Rivera R. Conceptos Generales del cáncer infantil en México. La investigación en Oncología Pediátrica. En: Oncología Pediátrica Conceptos básicos y clínicos. Intersistemas editores. México. 2002: 2-4. Figuras 1-1, 1-2 y 1-3.
- 6) Birch JM, Marsden HB. A classification scheme for childhood cancer. Int J Cancer 1987;40:620-4.
- 7) Fajardo A. Epidemiología Descriptiva de las neoplasias malignas en niños a nivel mundial. En: Cáncer en el niño Epidemiología Descriptiva. Ediciones Cuellar. México. 2002: 57 - 58.
- 8) Roland T. Fundamentos biológicos y Farmacológicos de la quimioterapia para el tratamiento del cáncer. En: Quimioterapia del Cáncer. MARBAN 5ta Edición. 2000: 3.
- 9) Miyasaki J, Kawai K. Prevention and management of nephrotoxicity from anti-cancer agents. Japanese Journal of Clinical Medicine. Jun 2003; 61(6): 973-7.
- 10) Skinner R. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. Med Pediatr Oncol. 2003 Sep; 41 (3): 190-7.
- 11) Christina M. Keaney, MD, James E. Springate, MD. Cancer and the kidney. Adolesc Med 16 (2005). Elsevier Saunders: 121-148.
- 12) Christina M. Keaney, MD, James E. Springate, MD. Cancer and the kidney. Adolesc Med 16 2005. Elsevier Saunders: 121-148.
- 13) A. Suarez, H. McDowell, P. Niaudet, E. Comoy, F. Flamant; Long-Term Follow-Up of Ifosfamide Renal Toxicity in Children Treated for Malignant Mesenchymal Tumors: An International Society of Pediatric Oncology Report. Journal of Clinical Oncology, Diciembre 1991;9 (12):2177 – 2182.

- 14) Stefano Ferrari, Franca Pieretti, Elisabetta Verri, Loredana Tolentinis, Marilena Cesari, Michela Versari, Carola Zolezzi, Gaetano Lamanna, Gaetano Bacci. Prospective evaluation of renal function in pediatric and adult patients treated with high-dose ifosfamide, cisplatin and high-dose methotrxate. *Anti-Cancer Drugs*, 2005;16 (7).
- 15) Kakihara T, Imai Ch, Hotta H, Ikarashi Y, Tanaka A, Uchiyama M. Impaired Tubular Excretory Function as a Late Renal Side Effect of Chemotherapy in Children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. March 2003; 25 (3)209-214.
- 16) Stephanie S. Taber, PharmDT, Bruce A. Mueller, PharmD. Drug-Associated Renal Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2006; 22: 357.
- 17) Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug induced Fanconi's syndrome. *American Journal of Kidney Diseases*. Feb 2003 41(2).
- 18) Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chim Acta* 2005;351:31– 47.
- 19) Pediatric Urinary Tract Infections Steven L. Chang, MD, Linda D. Shortliffe, MDT. *Pediatr Clin N Am*. 2006; 53: 379– 400.
- 20) Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med* 2003; 325:349–62.
- 21) Douglas L. Blowey, MD. Nephrotoxicity of over-the-counter analgesics, natural medicines, and illicit drugs. *Adolesc Med*. 2005; 16: 31–43.
- 22) Stephanie S. Taber, PharmDT, Bruce A. Mueller, PharmD. Drug-Associated Renal Dysfunction. *Crit Care Clin* 2006; 22: 363.
- 23) Huerta C, Castellsage J, Vargas-Lorenzo C, García L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *American Journal of Kidney Diseases*. March 2005; 45:3.
- 24) McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (1):CD005180, 2005.
- 25) Kakihara T, Imai Ch, Hotta H, Ikarashi Y, Tanaka A, Uchimaya M. Impaired Tubular Excretory Function as a Late Renal Side Effect of Chemotherapy in Children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. March 2003; 25 (3): 209-214.
- 26) Michele Meschi, MD; Simona Detrenis, MD; Sabrina Musini, MD; Elena Strada, MD; Giorgio Savazzi, MD. *Crit Care Med* 2006; 34 (8): 2060-68.

XVIII – ANEXOS:

XVIII.1 – Tabla 1:

Distribución de tumores sólidos encontrados en pacientes pediátricos oncológicos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos de acuerdo al Sistema involucrado.

Tipo de tumor	n (%)
Linfomas	4 (10.5 %)
Linfoma de Hodgkin	2
Linfoma no Hodgkin	2
Sistema Nervioso central	5 (13.16 %)
Astrocitomas	2
Meduloblastomas	3
Retinoblastoma	1 (2.6 %)
Tumores hepáticos	4 (10.52 %),
Hepatoblastoma	3
Sarcoma embrionario hepático	1
Tumores óseos	9 (23.68%).
Osteosarcoma	9
Tumores de tejidos blandos	1 (2.63%).
Sarcoma indiferenciado de tejidos blandos	1
Tumores de células germinales	14 (36.84%).
Teratoma inmaduro	1
Tumor germinal de mediastino	2
Tumor germinal mixto de ovario	1
Tumor neuroectodérmico primitivo	3
Disgerminoma	1
Sarcoma osteogénico	1
Rabdomiosarcoma	1
Neuroblastomas	5

XVIII.1 – Tabla 2:

Factores de Riesgo de Daño Renal (OR y p).

Variable	Daño Renal SI	Daño Renal NO	OR (IC 95%)	p
Masculino	9	8	0.69 (0.15 – 3.0)	0.5
Femenino	13	8		
IVU	1	1	0.71 (0.02 – 28.86)	0.81
No IVU	21	15		
Sepsis	5	4	0.88 (0.16 – 5.08)	0.87
No Sepsis	17	12		
Antibióticos	18	11	2.05 (0.36 – 12.01)	0.34
No antibióticos	4	5		
Anemia	17	10	2.04 (0.40 – 10.7)	0.32
No Anemia	5	6		
AINES	12	11	0.55 (0.11 – 2.54)	0.37
No AINES	10	5		
Medio de contraste	1	4	0.14 (0.01 – 1.67)	0.065
No medio de contraste	21	12		
Hiperhidratación	18	13	1.04 (0.15 – 7)	0.96
No hiperhidratación	4	3		
Ethyol	6	11	0.17 (0.03 – 0.85)	0.01
No Ethyol	16	5		
Mesna	12	10	0.72 (0.16 – 3.25)	0.62
No Mesna	10	6		
Cisplatino	8	9	0.44 (0.10 – 2)	0.22
No Cisplatino	14	7		
Carboplatino	10	10	0.50 (0.11 – 2.24)	0.29
No Carboplatino	12	6		
Etopósido	15	13	0.49 (0.08 – 2.83)	0.36
No Etopósido	7	3		
Ifosfamida	12	10	0.72 (0.16 – 3.25)	0.62

Variable	Daño Renal SI	Daño Renal NO	OR (IC 95%)	p
No ifosfamida	10	6		
Esteroide	8	3	2.48 (0.44 - 15.16)	0.23
No esteroide	14	13		
Vincristina	7	2	3.27 (0.48 - 27.59)	0.16
No Vincristina	15	14		
Doxorrubicina	2	1	1.5 (0.09 – 46.33)	0.74
No Doxorrubicina	20	15		
Ciclofosfamida	8	2	4 (0.6 – 33.32)	0.09
No Ciclofosfamida	14	14		
Adriamicina	6	4	1.13 (0.21 – 6.22)	0.87
No Adriamicina	16	12		
Bleomicina	4	3	0.96 (0.14 – 6.73)	0.96
No Bleomicina	18	13		
Velbe	2	3	0.43 (0.04 – 3.89)	0.38
No Velbe	20	13		
Linfomas y otras neoplasias	3	1	2.37 (0.18 – 65.72)	0.46
No linfomas y otras neoplasias	19	15		
Tumores del SNC	4	1	3.33 (0.29 – 87.39)	0.28
No Tumores del SNC	18	15		
Tumores óseos	6	2	2.63 (0.37 – 22.64)	0.27
No Tumores óseos	16	14		
T. Células germinales	7	7	0.60 (0.13 – 2.77)	0.45
No T. Células germinales	15	9		
Carboplatino Ifosfamida Etopósido	9	9	0.54 (0.12 – 2.39)	0.34
No Carboplatino Ifosfamida Etopósido	13	7		

Variable	Daño Renal SI	Daño Renal NO	OR (IC 95%)	p
No Cisplatino Ifosfamida Etopósido	19	12		
Ciclofosfamida Ifosfamida	2	2	0.70 (0.06 – 8.17)	0.73
No Ciclofosfamida Ifosfamida	20	14		
ICE Mesna	9	9	0.54 (0.12 – 2.39)	0.34
No ICE Mesna	13	7		
ICE Ethyol	4	7	0.29 (0.05 – 1.52)	0.08
No ICE Ethyol	18	9		
ICE Mesna Ethyol	4	7	0.29 (0.05 – 1.52)	0.08
No ICE Mesna Ethyol	18	9		
Cisplatino Ifosfamida Etopósido Mesna	3	4	0.47 (0.07 – 3.18)	0.37
No Cisplatino Ifosfamida Etopósido Mesna	19	12		
Cisplatino Ifosfamida Etopósido Ethyol	2	4	0.30 (0.03 – 2.39)	0.18
No Cisplatino Ifosfamida Etopósido Ethyol	20	12		
Cisplatino Ifosfamida Etopósido Mesna Ethyol	2	4	0.30 (0.03 – 2.39)	0.18
No Cisplatino Ifosfamida Etopósido Mesna Ethyol	20	12		