



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Enfermedad tubular renal como efecto adverso
de la quimioterapia antineoplásica en pacientes
pediátricos con cáncer.
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARTHA MAGDALENO MONTES

Directora de Tesis:
Dra. Aurora Medina Sansón
Departamento de Hemato-Oncología
Hospital Infantil de México



México D.F., Febrero 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**Enfermedad tubular renal como efecto adverso de la
quimioterapia antineoplásica en pacientes pediátricos
con cáncer.**

Hospital Infantil de México Federico Gómez

TRABAJO FINAL QUE PRESENTA
DRA. MARTHA MAGDALENO MONTES

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dra. Rebeca Gómez Chico
Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Aurora Medina Sansón
Directora de Tesis
Jefa del Departamento de Hemato-Oncología

Dr. Isidro Franco Álvarez
Asesor en Nefrología
Adscrito al Departamento de Nefrología



México D.F., Febrero 2014.

ÍNDICE.

	Página.
1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. MARCO TEÓRICO.....	8
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
5. JUSTIFICACIÓN.....	33
6. OBJETIVOS.....	35
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	34
7.1. Diseño del estudio.....	34
7.2. Criterios de selección.....	34
7.3. Análisis Estadístico	36
8. CONSIDERACIONES ETICAS.....	36
9. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	36
10. RESULTADOS.....	38
11. DISCUSION.....	40
12. BIBLIOGRAFIA.....	41
13. ANEXOS.....	43

Tubulopatía por quimioterapia antineoplásica en pacientes pediátricos con cáncer. Hospital Infantil de México Federico Gómez

Resumen Estructurado

INTRODUCCIÓN. En México el cáncer pediátrico representa la segunda causa de mortalidad en menores de 15 años. Los logros en el tratamiento han hecho posible que 70 a 75% de los niños con cáncer sean curados, sin embargo, el tratamiento antineoplásico con frecuencia se asocia al desarrollo de complicaciones y secuelas en diversos órganos y sistemas. La nefrotoxicidad se encuentra dentro de los efectos adversos más comunes y va desde disfunción tubular asintomática hasta insuficiencia renal aguda. Las tubulopatías afectan mecanismos básicos de las funciones de la nefrona y condicionan disfunción tubular específica, con escasa o nula afectación de la función glomerular y ocasionan pérdida de electrolitos de grado variable. Los medicamentos son la causa más común de tubulopatía secundaria y dentro de ellos se encuentran diversos fármacos antineoplásicos.

JUSTIFICACION: La TPE es un problema que observamos con frecuencia en el Servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Esta complicación que ocasiona pérdida de electrolitos, determina ingresos al hospital por trastornos electrolíticos moderados a severos, hace necesario el aporte de suplementos con sodio, potasio, calcio, fósforo y/o magnesio y da lugar a otras complicaciones que incluyen desmineralización ósea, gastritis crónica, además de falta de apego al tratamiento e incluso a abandono, debido al alto costo que en ocasiones implican estos aportes. Hasta el momento nadie ha hecho un análisis que permita definir la magnitud de esta complicación, los fármacos antineoplásicos que más frecuentemente la ocasionan y los factores asociados que incrementan su aparición.

OBJETIVO GENERAL: Definir la magnitud de la tubulopatía como complicación del tratamiento antineoplásico en un grupo de niños y adolescentes con nuevo

diagnóstico de cáncer en un periodo de 12 meses en el Hospital infantil de México Federico Gómez

MATERIAL Y METODOS: Revisión retrospectiva de todos los expedientes clínicos de los casos nuevos de cáncer atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 30 de mayo de 2011 al 1º de junio de 2012.

VARIABLES. Independientes: Tipo de neoplasia, Quimioterapia antineoplásica empleada. Dependientes. Tipo de nefrotoxicidad, Grado de Toxicidad.

PLAN DE ANALISIS: Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias, medianas y rangos de las variables analizadas.

RESULTADOS: En el periodo de 12 meses analizado, se registraron un total de 206 casos nuevos de cáncer, de ellos 90 fueron femeninos y 116 masculinos, los diagnósticos fueron leucemia y 131 tumores sólidos. Identificamos 55 casos de tubulopatía perdedora de electrolitos en este grupo de 206 pacientes y en ninguno de estos casos la toxicidad renal se asoció con elevación de azoados. Los fármacos asociados al desarrollo de tubulopatía fueron Metotrexato en altas dosis, Ifosfamida, Cisplatino y Daunorrubicina. Los electrolitos más afectados fueron potasio en 100% de los casos, calcio en 92.7%, magnesio en 4.5% y fósforo 1.8%. En ninguno de estos casos la toxicidad renal se asoció con elevación de azoados, proteinuria ni hematuria

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un problema de salud pública, cuya incidencia va en aumento. Es en la actualidad una de las causas más comunes de morbilidad y mortalidad. En el año 2000 se registraron en todo el mundo alrededor de 10 millones de casos nuevos y 6.2 millones de defunciones por esta enfermedad.

El cáncer en los niños representa 2 a 5% del total neoplasias malignas. En los países industrializados, en los que se producen pocas muertes por enfermedades infecciosas o malnutrición, el cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en niños y la segunda de muerte en la infancia, precedida sólo por los accidentes.

Informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), demuestran que la incidencia de neoplasias malignas en menores de 15 años ha aumentado en más del 200% en los países en desarrollo. La tasa estimada de cáncer en menores de 15 años en diversos países del mundo oscila entre 11 y 18 casos por cada 100,000 niños menores de 15 años.

En los Estados Unidos el cáncer en menores de 15 años tiene un incidencia aproximada de 8,700 casos por año y se diagnostican cerca de 3,800 casos en adolescentes de 15 a 19 años (12,400 casos en menores de 20 años).

Los logros en el tratamiento del cáncer pediátrico han hecho posible la curación de 70 a 75% de los niños con cáncer y se ha estimado que la probabilidad de que una persona con diagnóstico de cáncer en la niñez alcance la edad adulta, es de 1 en 300 por cada hombre y uno en 333 por cada mujer. Estos sobrevivientes se encuentran en riesgo de desarrollar una gran variedad de efectos tardíos debido a la enfermedad misma y al tratamiento (cirugía, quimioterapia y radioterapia).

Debido a lo anterior, uno de los principales objetivos actuales del tratamiento oncológico es limitar los efectos adversos de la terapia antineoplásica, que con frecuencia se asocia al desarrollo de complicaciones y secuelas en diversos órganos y sistemas. La nefrotoxicidad se encuentra dentro de los efectos adversos más comunes y va desde disfunción tubular asintomática hasta insuficiencia renal aguda. Las tubulopatías afectan mecanismos básicos de las funciones de la nefrona y condicionan disfunción tubular específica, con escasa o nula afectación de la función glomerular y ocasionan pérdida de electrolitos de grado variable. Los medicamentos son la causa más común de tubulopatía secundaria y dentro de ellos se encuentran diversos fármacos antineoplásicos.¹

MARCO TEÓRICO

Fisiología Renal

La nefrona es la unidad funcional del riñón. Su estructura es compleja, se compone de un corpúsculo renal que se comunica con un túbulo renal; este corpúsculo está constituido a su vez por la cápsula de Bowman y el glomérulo. La cápsula de Bowman está revestida en su interior por epitelio plano y consta de dos polos: el vascular a través del cual penetra la arteriola aferente y emerge la arteriola eferente y el polo urinario, que comunica con el túbulo renal. Entre la cápsula y el glomérulo se encuentra el espacio urinario, donde se recoge el ultrafiltrado del plasma. La figura 1 muestra la estructura de la nefrona.

La filtración glomerular es uno de los componentes de la función renal. Después de que el filtrado del plasma llega a la cápsula de Bowman a través del proceso conocido como filtración glomerular, el filtrado es procesado por un epitelio tubular renal altamente especializado que controla la excreción de agua y solutos. ²

La parte tubular de la nefrona procesa el filtrado glomerular (orina), lo que facilita la reabsorción de sustancias desde el líquido tubular en los capilares peritubulares y la secreción de sustancias en la orina filtrada.

Túbulo Próximo

Esta estructura reabsorbe entre el 40 y 65% del ultrafiltrado glomerular. A lo largo de todo el túbulo, especialmente en sus segmentos iniciales ocurre una reabsorción casi completa de sustancias nutricionalmente importantes como la glucosa, aminoácidos, lactato y vitaminas hidrosolubles.

El túbulo proximal reabsorbe entre 60 y 70% del potasio filtrado y el 80% del bicarbonato.

El agua y el cloruro de sodio son reabsorbidos de forma variable en función de las necesidades de regulación del volumen corporal.

Además de los solutos y agua reabsorbidos, las células del túbulo proximal secretan cationes orgánicas y aniones hacia el filtrado urinario. Muchos de estos aniones y cationes orgánicos son productos finales del metabolismo que circulan en el plasma. También secretan compuestos orgánicos exógenos como penicilina, ácido acetilsalicílico y morfina. Muchos de estos compuestos pueden unirse a proteínas plasmáticas y no se filtran libremente en el glomérulo. Por tanto, la excreción por filtración elimina del organismo tan sólo una pequeña parte de estas sustancias con potencial tóxico.

Asa de Henle

El asa de Henle juega un papel importante en la concentración de la orina. Esta estructura se divide en tres segmentos: segmento delgado descendente, segmento delgado ascendente y segmento grueso ascendente. Siempre reabsorbe más sodio y cloro que agua, esto contrasta con el túbulo proximal que reabsorbe agua y sodio en partes iguales. La parte delgada es muy permeable al agua y moderadamente permeable a la urea, el sodio y otros iones. A medida que el filtrado urinario se mueve hacia el segmento descendente, el agua sale del filtrado hacia el intersticio circundante. Por lo tanto, la osmolaridad alcanza su punto máximo en el codo del asa de Henle. La extremidad ascendente es impermeable al agua. En este segmento los solutos son reabsorbidos pero el agua no puede seguir y persiste en el filtrado. Como resultado, el filtrado tubular se hace más diluido y con frecuencia alcanza una osmolaridad de 100 mosm/kg de H₂O conforme entra al túbulo contorneado distal, en comparación a los 285 mosm/kg de H₂O del plasma. Esto permite la excreción libre del agua del cuerpo, por lo que se le llama segmento diluyente. El segmento grueso es

impermeable al agua y constituye un sistema de cotransporte de Na^+ , K^+ , 2Cl^- . Implica el cotransporte de un ion Na^+ positivo y un ion K^+ positivo con dos iones Cl^- de carga negativa, proporciona una bomba basolateral $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ -asa, la cual mantiene una baja concentración de sodio intracelular.

Alrededor del 20 y 25% de la carga filtrada de sodio, potasio y cloro se reabsorbe en el asa de Henle. El movimiento de estos iones lleva consigo pequeñas cantidades de calcio y magnesio. Este segmento grueso es el lugar de acción de los diuréticos potentes de “asa” como la furosemida, los cuales ejercen su acción por inhibición de los cotransportadores $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$.

Túbulos colectores

Recogen la orina de las nefronas y la transportan a la pelvis renal y los uréteres. Tienen además una participación activa en la reabsorción de agua y electrolitos. Permiten que el agua pase por ósmosis a través de sus membranas hacia el líquido intersticial de la médula renal.

Túbulo distal

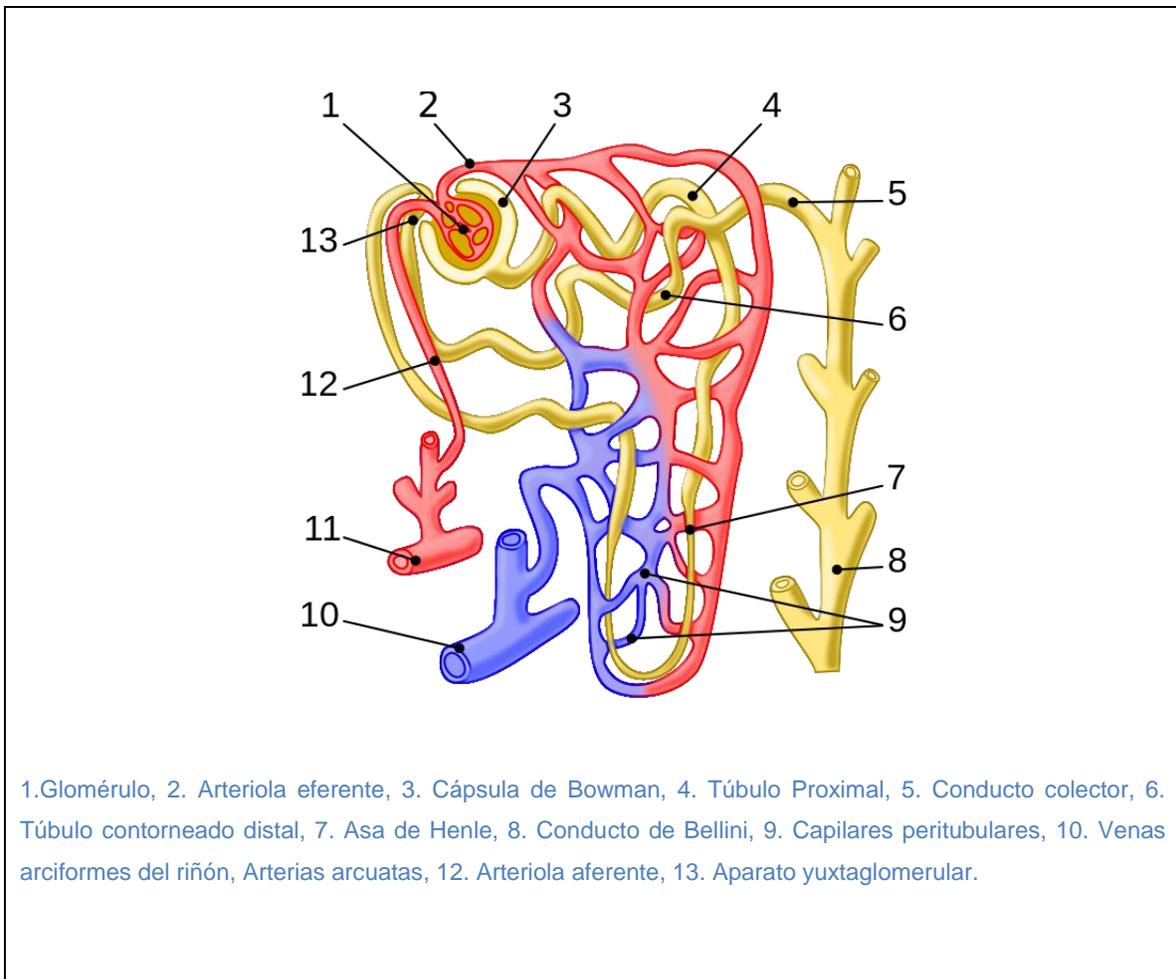
Es relativamente impermeable al agua, y la reabsorción de cloruro de sodio desde este segmento diluye aun más el líquido tubular. La reabsorción de sodio ocurre por enzimas cotransportadoras de Na^+/Cl^- .

Cerca del 5% de cloruro de sodio se reabsorbe de forma activa en un proceso regulado en su mayor parte por la hormona paratiroidea y tal vez por la vitamina D.

Los diuréticos tiazídicos inhiben la reabsorción de cloruro de sodio en este segmento de los túbulos renales. Este segmento tubular se compone de las células intercaladas en las que el potasio se reabsorbe y el hidrogeno se excreta, y por las células principales, donde la aldosterona ejerce su acción. La secreción de iones H^+ en el líquido del túbulo por las células intercaladas se

acompaña de reabsorción de bicarbonato. Las células intercaladas también reabsorben potasio. El potasio se mueve desde los capilares peritubulares hacia las células principales y luego hacia el filtrado urinario.

Figura 1. Estructura de la Nefrona



Eliminación de fármacos a través de la orina

En este proceso, los fármacos son filtrados de manera selectiva por los glomérulos y se reabsorben y secretan en el líquido tubular. Sólo los fármacos que no se fijan a las proteínas plasmáticas se filtran en los glomérulos y por lo tanto, pueden ser eliminados por los riñones.

Muchos medicamentos son bases débiles o ácidos débiles y están presentes en líquidos tubulares renales como moléculas hidrosolubles ionizadas o moléculas liposolubles no ionizadas. La forma liposoluble no ionizada del fármaco se difunde con más facilidad a través de la membrana lipídica del túbulo y después regresa al torrente sanguíneo, mientras que la forma hidrosoluble ionizada permanece en el filtrado urinario. La proporción del fármaco ionizado y no ionizado depende del pH de la orina. La diuresis acida o alcalina puede utilizarse para incrementar la eliminación de fármacos en la orina, sobre todo en situaciones de sobredosis.

Los principales procesos por los cuales el riñón maneja los compuestos químicos incluyen la filtración, el transporte activo y el transporte pasivo (3). Los determinantes de la filtración de un fármaco a través del glomérulo incluyen a) el tamaño molecular, b) la unión a proteínas, c) la integridad glomerular y d) el número de nefronas.

Los fármacos con un gran volumen de distribución no están sujetos a filtración debido a que en el plasma la concentración del fármaco es baja en todo momento. La cantidad de medicamento que es realmente filtrada y excretada depende del flujo sanguíneo renal y la tasa de metabolismo y excreción no renal. Además, la tasa de flujo urinario afecta la eliminación, de modo que la orina diluida favorece la excreción, y un incremento en el flujo urinario implica menos tiempo para que ocurra la reabsorción. Una vez que el fármaco llega al líquido tubular a través del glomérulo o túbulo proximal, puede ser reabsorbido de manera pasiva por los sitios más distales de la nefrona.

El pH urinario puede afectar el estado de ionización de la molécula y consecuentemente puede determinar la reabsorción de un fármaco. En general los medicamentos no ionizados serán reabsorbidos, mientras que los fármacos ionizados serán excretados. Otras variables que pueden afectar la farmacocinética de los medicamentos en pacientes con enfermedad renal incluyen a) una absorción variable debida a edema, nausea, o vaciamiento gástrico retardado, b) alteración en la albumina sérica o en la unión a la albumina debido a uremia y c) alteración en el metabolismo hepático debido a uremia 4

Tubulopatías

Las tubulopatías o enfermedades tubulares renales son alteraciones en las que existe una disfunción tubular específica, con escasa o nula afectación de la función glomerular

Desde el punto de vista fisiopatológico pueden englobarse en diferentes categorías dependiendo de si predominan trastornos en los mecanismos de reabsorción tubular, en la secreción o en los mecanismos de respuesta de las células tubulares a determinadas hormonas.

Pueden ser simples o complejas, según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias.

Desde el punto de vista etiológico pueden ser primarias o secundarias. Las tubulopatías primarias son por lo general congénitas, hereditarias y se manifiestan en la infancia. Mientras que las tubulopatías secundarias aparecen a cualquier edad y son consecuencia de diversos procesos que afectan al riñón, incluyendo el efecto de tóxicos y fármacos.

El cuadro clínico depende del trastorno específico

El diagnóstico de sospecha de tubulopatía se basa en:

1. Historia clínica: historia familiar (consanguinidad), antecedentes obstétricos y neonatales, síntomas sugestivos, historia dietética, avidez por la sal, ingesta de agua y diuresis

2. Exploración: crecimiento y desarrollo (talla, peso, presión arterial), exploración general, hidratación, raquitismo, anomalías en órganos de los sentidos.

3. Evaluación de la función renal:

- Orina: inspección, tiras reactivas, y sedimento

- Volumen y concentración urinaria

- Cálculo del filtrado glomerular

- Brecha aniónica: distingue la acidosis

tubular renal (ATR), con hiato aniónico

plasmático [$\text{Na} - (\text{Cl} + \text{bicarbonato})$] normal (8-16), de las acidosis orgánicas en las que está elevado. El hiato urinario diferencia los tipos de ATR.

- Función tubular: con determinación simultánea en plasma y orina para calcular los índices más representativos:

- Índice osmolar (valora la hidratación y la concentración renal)

- Fracciones excretadas de Na, K y Cl (estiman la pérdida salina urinaria)

- Reabsorción tubular de fosfato

- Excreción de Ca, Mg, glucosa, y ácido úrico en orina

- Calcio urinario de 24 hrs

Agentes Nefrotóxicos.

Algunos fármacos pueden causar lesión renal mediante la inducción de una combinación variable de la vasoconstricción intrarrenal, toxicidad tubular directa y obstrucción intratubular. La vulnerabilidad de los riñones a varios potencialmente agentes nefrotóxicos puede atribuirse a varias funciones y propiedades del riñón, incluyendo un rico suministro de sangre (25% del gasto cardíaco), lo que garantiza un alto nivel de entrega, por lo que una sustancia

tóxica tiene una alta capacidad de reabsorción tubular (a través de transportadores específicos) dando lugar a altas concentraciones intracelulares en las células tubulares, y una capacidad de concentración y altos niveles tóxicos dentro de la intersticio medular (a través de los mecanismos de contracorriente renales). Además, el riñón es un importante sitio de metabolismo de xenobióticos y puede transformar compuestos en metabolitos tóxicos. Finalmente, los riñones tienen una alta tasa metabólica y la carga de trabajo tienen un aumento de la sensibilidad a los agentes tóxicos y una alta sensibilidad a los agentes vasoactivos. 19

Nefrotoxicidad por Quimioterapia Antineoplásica

El riñón es un órgano importante en la excreción tanto de sustancias exógenas como endógenas. Algunos agentes antineoplásicos son metabolizados por el riñón y otros y otros son excretados por vía renal ya sea como metabolitos o como compuestos no transformados. Muchos fármacos antineoplásicos son nefrotóxicos y causan falla renal aguda o crónica como en el caso del cisplatino, otros producen una lesión renal específica como ocurre con la ifosfamida. Algunos agentes no son en general nefrotóxicos pero pueden causarla en ciertas circunstancias; en presencia de falla renal algunos fármacos excretados por el riñón pueden acumularse y causar mayor toxicidad de lo habitual. Finalmente cualquier agente quimioterapéutico puede inducir falla renal trastornos en el equilibrio ácido-base o alteraciones electrolíticas como resultado de la respuesta al tratamiento como ocurre en el síndrome de lisis tumoral por depósitos de ácido úrico o fosfatos 20

Una de las mayores limitaciones de los fármacos antineoplásicos es su poca especificidad. Prácticamente todos tienen efectos adversos sobre las células no tumorales, particularmente en aquellas con alta tasa de replicación, como es el caso de los epitelios, las células de la médula ósea y las germinales; por ello la mielosupresión, la alopecia y la mucositis se encuentran dentro de las complicaciones más frecuentes. En general, los medicamentos citotóxicos tienen un margen de seguridad restringido y un índice terapéutico bajo, hay un límite

estrecho entre dosis terapéutica y la dosis tóxica (incluso estas dosis con frecuencia se sobreponen), por ello solo deben ser prescritos por médicos con experiencia en su uso.

Muchos medicamentos contra el cáncer son nefrotóxicos y pueden causar falla renal aguda o crónica (como el caso del cisplatino) o producir lesiones específicas (daño glomerular o tubular). Medicamentos como el cisplatino, Ara-C, la ifosfamida y el metotrexato, requieren reducción en la dosis cuando la tasa de filtración glomerular está por debajo de 60ml/min.

Efectos adversos tempranos

En la primera fase del tratamiento destacan los trastornos metabólicos, la supresión de médula ósea y la inmunosupresión. Durante la etapa inicial del diagnóstico existe en algunas ocasiones gran carga tumoral se puede producir gran destrucción de células tumorales, que pueden ocasionar deterioro en la función renal, por precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos siendo ésta más frecuente en leucemias, linfomas, sobre todo el tipo burkitt, y en tumores sólidos de gran tamaño. Otro efecto es la inmunosupresión que puede producir cualquier fármaco antineoplásico. El control del dolor es importantísimo siendo una guía muy útil las pautas emitidas por la OMS.

Dentro de los efectos adversos tardíos

Las lesiones en tejidos de escasa capacidad regenerativa pueden determinar deficiencias a largo plazo o permanentes. Como un tumor medular o cerebral puede producir paresia o disfunción autonómica permanente, la miocardiopatía producida por los antracíclicos, la leucoencefalomalacia que produce el metotrexate intratecal, y la radioterapia, con asimetría entre zonas radiadas, limitación funcional, hipotiroidismo disfunción hipofisaria o infertilidad por radiación de áreas vecinas, que solo es reversible en forma parcial. La fibrosis pulmonar por la bleomicina, la pancreatitis por L asparaginasa la disfunción renal por ifosfamida, nitrosurea o platino y la hipoacusia por cisplatino y desequilibrio

hidroelectrolítico. Estos efectos adversos tardíos van a depender de la edad de presentación de la neoplasia en el niño, la localización del tumor y del tratamiento administrado.

La nefrotoxicidad es un efecto inherente de ciertos medicamentos contra el cáncer. Los medicamentos antineoplásicos tienen un margen terapéutico estrecho entre el índice y la cantidad de fármaco necesaria para producir una reducción significativa de la carga tumoral puede producir una nefrotoxicidad. Nefrotoxicidad puede resultar en una variedad de consecuencias funcionales que incluyen cualquier combinación de disfunción glomerular o tubular, deterioro de la presión arterial, y / o endocrina renal. Las lesiones estructurales van desde glomerulares microscópicas y / o anomalías tubulares morfológicas como la insuficiencia renal crónica. Un número de factores pueden potenciar la insuficiencia renal en pacientes con cáncer. Clínicamente las más importantes son debidas al volumen extracelulares debido a vómitos, diarrea, orina agotamiento perturbaciones obstrucción de las vías urinarias y de depleción de líquidos y electrolitos que pueden estar presentes en estos pacientes. Comorbilidades directamente influir en la atención de los pacientes con cáncer, la selección inicial de los tratamiento, y la eficacia del tratamiento. Las comorbilidad pueden interactuar con el cáncer para crear una situación mas letal que la causada por el cáncer. La función renal en pacientes con cáncer es importante para el desarrollo de estrategias terapéuticas y determinar pronóstico. Es importante recordar que el potencial nefrotóxico de agentes anticancerígenos aumenta dramáticamente en la presencia de una enfermedad renal crónica y la presencia de co-morbilidades concomitantes tales como insuficiencia cardíaca y sepsis. En algunos casos esto puede ser explicado por las alteraciones farmacocinéticas de los fármacos predominantemente excretado por los riñones, pero en otras circunstancias las razones para esta potenciación no son claras. Medición de la función renal es por lo tanto de mayor importancia en el paciente de cáncer antes de iniciar cualquier tratamiento. En la actualidad, la evaluación clínica más práctica de renal función es la estimación

de la filtración glomerular del paciente por la fórmula schwart a pesar de sus limitaciones, esta estimación de la función renal.

NEFROTOXICIDAD POR AGENTES ANTINEOPLASICOS

Diversos agentes pueden ejercer una nefrotoxicidad directa, especialmente en pacientes con condiciones predisponentes, como la deshidratación o los trastornos electrolíticos. De hecho, antes de comenzar con el tratamiento antineoplásico, todas estas alteraciones deberían ser corregidas. Especial atención se debería tener con el uso concomitante de otros fármacos neurotóxicos, como los aminoglucósidos, la anfotericina B o los AINE. En los primeros casos por ejercer una acción directa, y en el tercer caso por producir alteraciones en la hemodinámica renal, que podría favorecer la neurotoxicidad de los agentes antineoplásicos o causar una disfunción renal directa.

CISPLATINO

El cisplatino es uno de los éxitos más notables de la "guerra sobre el cáncer. Los mecanismos de la nefrotoxicidad del cisplatino recientemente se han resumido. La nefrotoxicidad del cisplatino es el resultado compuesto del transporte de cisplatino en las células epiteliales renales, el daño del ADN mitocondrial del ADN, la activación de células de apoptosis y las vías de supervivencia y el inicio de un proceso de respuesta inflamatoria.

La acumulación celular de cisplatino se asocia con la formación de compuestos de tiol reactivo y complejos monohidroxilo que son altamente tóxicos para el túbulo proximal. La lesión tóxica está mediada a través de una variedad de mecanismos incluyendo el estrés oxidativo, especies reactivas de nitrógeno, y la inducción de las vías de pro-apoptóticos e inflamatorias.

Es el agente antineoplásico que con mayor frecuencia produce afección renal. Su nefrotoxicidad está relacionada a la dosis, y probablemente está causada por el efecto citotóxico del fármaco sobre las células tubulares. Es filtrado por el glomérulo y captado por las células tubulares, donde genera especies reactivas

de O₂ e inhibe la síntesis de ARN y ADN, produciendo la muerte de la célula tubular.

Dentro de los efectos nefrotóxicos del cisplatino, destaca la aparición del fracaso renal agudo por necrosis tubular. Este es generalmente no oligúrico y aparece con dosis mayores a 100mg/m² diarios. Es también muy frecuente la aparición de una tubulopatía, que se manifiesta por un defecto en la concentración de la orina, poliuria, proteinuria de origen tubular, hiperaminoaciduria, hipercalcemia, hipermagnesuria, hiperfosfaturia e hipocaliemia. La hipermagnesuria ocasiona hipomagnesemia, hipocalcemia y tetania. La progresión irreversible de una nefropatía túbulointersticial crónica, así como la aparición de una microangiopatía trombótica, son otros de los efectos renales que pueden estar asociados con este tratamiento.

La adecuada hidratación, la alcalinización de la orina y una diuresis forzada con el uso de furosemida reducen considerablemente el riesgo de IRA. El uso concomitante de sustancias renoprotectoras, como la cimetidina, el verapamilo, la fosfomicina o la metilprednisolona, pueden reducir el riesgo de desarrollar una IRC con el uso prolongado de cisplatino.

Clínicamente, la nefrotoxicidad de cisplatino se ve a menudo después de 7-10 días después de la administración del fármaco y puede ser expresada por una variedad de manifestaciones renales.

1. La lesión renal aguda (20-30%)
2. La hipomagnesemia (40-100%)
3. Fanconi síndrome similar
4. Distal acidosis tubular renal
5. Hipocalcemia
6. Pérdida renal de sal
7. Defecto de concentración renal
8. La hiperuricemia
9. Proteinuria transitoria
10. La eritropoyetina deficiencia
11. Microangiopatía trombótica

12. La insuficiencia renal crónica

Sin embargo, los más frecuentes los efectos secundarios son una tasa de filtración glomerular inferior, creatinina sérica elevada (lesión renal aguda AKI), y la reducción sérica de magnesio y potasio. En pacientes con factores de riesgo para la nefrotoxicidad aumentado (Enfermedad renal, depleción de volumen, hipomagnesemia, etc), el seguimiento de Crs dentro de 3-7 días después de la terapia, concentraciones séricas de magnesio, así como estudios de orina para examinar lesión tubular deben ser realizados. El examen del sedimento de la orina revela células tubulares renales epiteliales o cilindros granulados. En aquellos con desarrollo de lesión tubular, el fármaco se debe suspender por lo menos temporalmente. Otros agentes platino tales como carboplatino, oxaliplatino y nedaplatino son menos nefrotóxico que el cisplatino, pero no están libres de riesgo, en particular en pacientes con factores de riesgo y altas dosis acumuladas. La hipopotasemia inducida por cisplatino e hipocalcemia son el resultado tanto de procesamiento alterado renal en presencia de hipomagnesemia y aumento de las pérdidas renales. La incidencia de hipomagnesemia durante el tratamiento con cisplatino es tan alta como 90%. El magnesio se administran conjuntamente con cisplatino para prevenir la desarrollo de complicaciones de la hipomagnesemia. En 12-20% de los pacientes, cisplatino asociada a hipomagnesemia persiste después de la terminación de la quimioterapia. Síndrome perdedor de sal es un efecto secundario raro de cisplatino que se manifiesta con poliuria, hipovolemia e hiponatremia, y, debido a las similitudes en entornos clínicos y los valores de laboratorio, se diagnostica con frecuencia como un síndrome de la hormona antidiurética inapropiada. Otras causas de poliuria y hiponatremia debe ser excluido. Como la creatinina sérica (Crs) no es un marcador de tiempo real de la TFG, en el contexto de la insuficiencia renal aguda, la relación de tiempo entre los cambios en la creatinina sérica y cambios concomitantes en FG no permiten estimar con precisión el momento de la lesión y gravedad de la disfunción y la utilización de la creatinina para identificar retrasos de diagnóstico en un promedio de 48-72 h.

El riesgo de nefrotocidad por cisplatino se asocia con tasas de dosis altas y una mayor intensidad de dosis. Por consiguiente, infusiones prolongadas y dosis fraccionadas administradas durante varios días han sido recomendadas. Una medida adicional que disminuya el riesgo de nefrotocidad cisplatino es asociada a la hidratación agresiva antes y durante la administración de cisplatino y el volumen expansión con cloruro de sodio isotónica ha sido el principal medios para reducir la nefrotoxicidad de cisplatino. Los diuréticos proporcionar una protección adicional más allá de hidratación sola es controvertido. Recientemente publicó guías clínicas recomiendan prehidratación con solución salina 0.9% y la evitación de los diuréticos. A pesar de que se requieren varios días para cambios graves en la función renal, los eventos críticos parecen ocurrir inmediatamente después de la administración de cisplatino. Las medidas de protección deberían aplicarse antes, durante e inmediatamente después de la infusión de cisplatino. Un régimen consistente de prehidratación utilizando 100 ml / h de solución salina normal para 12 horas antes de la administración del compuesto y la infusión continua de solución salina durante y después de al menos 1 día después del tratamiento con cisplatino puede ser sugerido. Durante el curso de la investigación de la nefrotoxicidad de cisplatino, se han definido enfoques moleculares y genéticos de protección renal. Estos enfoques pueden ser clasificados sobre la base de sus objetivos principales, o bien interferir con la absorción cisplatino, metabolismo del cisplatino y bioactivación, vías de apoptosis inducidas por cisplatino o reguladores del ciclo celular interfiriendo con la transporte de cisplatino o su metabolismo intracelular o las vías inflamatorias. La Amifostina (2 - (3-aminopropilamino) etilsulfanil fosfónico ácido) es aprobado por los EE.UU. Food and Drug Administration para uso en la reducción de la nefrotoxicidad acumulativa de administración repetida de cisplatino en pacientes con cáncer de ovario avanzado. Los niños que tienen una disminución del FG medido por schuartz después de recibir cisplatino puede tener una concentración normal de creatinina sérica. Por lo tanto, muchos centros optan por controlar la función renal; la tasa TFG con medicina nuclear durante el tratamiento con cisplatino. Carboplatino fue desarrollado para evitar la

nefrotoxicidad del cisplatino y fue considerado inicialmente como menos nefrotóxico. Carboplatino no es nefrotóxico a las dosis utilizadas para tratar el cáncer (400-600 mg / m²). Sin embargo, en la preparación de médula ósea trasplante (BMT), los pacientes reciben altas dosis de carboplatino (> 1200 mg / m²), que puede producir insuficiencia renal. Además, carboplatino se administra a menudo con ifosfamida, que tiene su nefrotoxicidad inherente. Algunos pacientes recibiendo carboplatino con ifosfamida desarrollar severa lesión renal con insuficiencia de múltiples órganos. Varios estudios también han informaron de la Toxicidad comparativa de carboplatino y cisplatino, confirmando todos la misma tendencia general. Oxaliplatino tiene un patrón único de efectos secundarios no relacionados con los que se observan con otros derivados del platino. Durante el curso de oxaliplatino ensayos clínicos, los acontecimientos adversos más citadas fueron la toxicidad hematológica, gastrointestinal, y una nefropatía diferente de lo observado con otros derivados de platino. La nefrotoxicidad no se informó en ninguno de los ensayos de oxaliplatino, que permite la administración de oxaliplatino sin hidratación.

CARBOPLATINO

Son formas modificadas del cisplatino que parecen tener menos efectos secundarios. Así, su nefrotoxicidad es mucho más moderada y la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina están afectados con poca frecuencia. El daño renal se detecta solo por la medida de enzimas tubulares en la orina. Una adecuada hidratación similar a la empleada con el cisplatino suele ser suficiente para prevenir la nefrotoxicidad.

NUTROSUREAS

Presentan una nefrotoxicidad grave relacionada con la dosis. El grado de afección renal puede oscilar entre moderada proteinuria, alteraciones aisladas del sedimento, con síndrome de Falconi, acidosis renal tubular, hipocaliemia, glucosuria, hipofosfatemia y diabetes insípida nefrógena. Algunos pacientes desarrollan hipertensión arterial insuficiencia renal progresiva. La IRA oligoanúrica es una complicación rara pero posible. El fármaco debería de ser

suspendido en cuanto se evidencie la más mínima complicación, incluido el desarrollo de proteinuria.

IFOSFAMIDA

La ifosfamida se utiliza contra una amplia gama de tumores malignos incluyendo sarcomas y linfomas. La nefrotoxicidad puede ser causada por el propio agente o por su metabolito. La ifosfamida provoca defectos proximales tubulares (síndrome de Fanconi) y insuficiencia renal crónica. El metabolito, chloroacetaldehyde se cree que causa lesión tubular. Los factores de riesgo para la lesión renal son la exposición previa a cisplatino, ERC subyacente y dosis acumuladas superior a 90 g / m². La hipopotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica, hipofosfatemia debido a fosfaturia (a pesar concomitante insuficiencia renal), glucosuria renal y aminoaciduria son característicos de la nefrotoxicidad inducida por ifosfamida. El síndrome de Fanconi desarrollado en una proporción similar de niños con osteosarcoma que se inscribieron en un de los Niños Oncology Group (COG) fase 2/3 del protocolo, en la que el la dosis acumulada de ifosfamida fue de 71 g / m². Moderado a alto riesgo de toxicidad se produce con dosis de más de 100 g/m². Estos pueden ser diferentes tubulopatías permanente en el 25% (moderada a severa) hasta un 44% (leve) de pacientes. El síndrome de nefrotoxicidad ifosfamida (acidosis metabólica, hipokalemia, hipofosfatemia) y orina (glucosuria, fosfaturia). Los efectos crónicos de estas anomalías incluyen osteomalacia, osteoporosis, nefropatía hipocalémica y arritmias cardíacas en ciertos pacientes. Diabetes neurogénica insípida se manifiesta como poliuria que no responde a la vasopresina. El riesgo de toxicidad de ifosfamida se asocia con mayores dosis acumulativas en niños en el momento de la administración, preexistente de disfunción renal, o pre-exposición a otros fármacos nefrotóxicos, y el tratamiento con cisplatino. El tratamiento de la ifosfamida relacionada con nefrotoxicidad es de apoyo, con el reemplazo de electrolitos, según sea necesario para evitar desequilibrios y sus consecuencias. Otro es la hidratación agresiva, no hay terapias específicas que sean conocidas para proteger contra el desarrollo de nefrotoxicidad.

Es una agente alquilante que causa nefrotoxicidad relacionada con la dosis. Con dosis mayor de 50mg/Kg., aproximadamente el 60% de los pacientes presentan algún grado de insuficiencia renal, y es posible evidenciar la existencia de necrosis tubular aguda. Con hiperaminoaciduria, glucosuria y acidosis tubular renal. El hallazgo predominante es una grave reducción de la reabsorción de fosfato, con aparición de hipofosfatemia. La administración concomitante de cisplatino incrementa el riesgo de nefrotoxicidad. Un esquema de dosis fraccionada en 5 días consecutivos parece reducir la toxicidad renal.

METOTREXATE

El metotrexato (MTX) es uno de los agentes más ampliamente utilizados en el cáncer y la administración de altas dosis de MTX, seguido por leucovorin (LV) de rescate, es un componente importante en el tratamiento de una variedad de cánceres pediátricos y adultos.

Las dosis altas de MTX ($> 1 \text{ g} / \text{m}^2$) se utilizan para tratar el osteosarcoma, Linfoma de Burkitt, para facilitar la penetración en el sistema nervioso. MTX se utiliza también en no-cáncer enfermedades [psoriasis, artritis reumatoide]. La administración de altas dosis de metotrexato ($1-12 \text{ g} / \text{m}^2$) puede resultar en la precipitación de metotrexato y su metabolito, 7-hidroxi-metotrexato, en los túbulos renales, lo que resulta en la obstrucción tubular y la nefrotoxicidad, un fenómeno conocida como nefropatía cristal. La solubilidad MTX es pH dependientes y personas con volúmenes bajos de orina y orina ácida aumentan el riesgo de toxicidad renal. La toxicidad tubular directa también puede contribuir a la lesión renal. La incidencia global de IRA es de aproximadamente 1,8% (rango, 0% -12%), y, en general, la lesión renal es reversible. Inicialmente, una creatinina con incremento sérico asintomático aumenta el desarrollo de lesión renal aguda. Desde el principio, la microscopía de la orina muestra células epiteliales tubulares y / o cilindros.

Debido a MTX es principalmente vía renal, la insuficiencia renal después de la administración de MTX prolonga la exposición al MTX, que a su vez aumenta el riesgo de otros efectos de toxicidad, especialmente mielosupresión, mucocitis, hepatitis, y dermatitis.

Además, la inhibición competitiva de la tubular renal secreción de MTX por medicamentos coadministrados tales como probenecid, salicilatos, sulfisoxazol, penicilinas, antiinflamatorios no esteroideos y gemfibrozil y piperacilina puede aumentar el riesgo de toxicidad renal. La hidratación agresiva y alcalinización de la orina pueden prevenir la precipitación del metabolito en los túbulos renales, y para promover la excreción MTX, disminuyendo significativamente la tasa de nefrotoxicidad. Los pacientes deben ser normovolémica antes de recibir tratamiento con MTX. Además, la hidratación adyuvante y alcalinización urinaria deben ser incluidos en la terapia para pacientes que recibieron dosis igual o superior a 50 mg / m². El volumen recomendado de infusión con 40-50 meq bicarbonato de sodio por litro de solución debe ser iniciado en al menos 12 h antes de la administración de MTX y debe continuar durante hasta 72h. Una reducción de la dosis de 50% es necesario en individuos con un FGe entre 10 ml / min y 50 ml / min; Quimioterapias alternativas se recomienda para las personas con una TFG por debajo de 10 ml / min. El leucovorin, un agente de rescate MTX administra rutinariamente con alto dosis de MTX, restaura la reserva de folato reducido después de la conversión a su metabolito activo, el 5-metiltetrahidrofolato, y ayuda al MTX a reducir las toxicidades asociadas, incluyendo nefrotoxicidad. La eficacia de estas medidas de protección se incrementa con el control de los niveles de MTX. Más recientemente carboxipeptidasa-G2 (CPDG2, Voraxaze ®), una enzima recombinante bacteriana que hidroliza rápidamente MTX a metabolitos inactivos se ha hecho disponible para el tratamiento de altas dosis de MTX inducida por disfunción renal. La administración de CPDG2 ha sido bien tolerada y resultó en una rápida reducción de las concentraciones plasmáticas de MTX.

La administración temprana de CPDG2 además de leucovorin puede ser beneficiosa para los pacientes con disfunción renal inducida por MTX y concentraciones plasmáticas elevadas de MTX.

La dosis convencional rara vez produce neurotoxicidad, pero altas dosis (1gr/m²) el metotrexato es capaz de producir un rápido aumento de la creatinina en una 65% de los pacientes. El efecto antimitótico directo sobre las células

renales tubulares y la constricción de la arteriola aferente puede contribuir a la insuficiencia renal es la causa más probable de nefrotoxicidad. Mantener un adecuado ritmo de diuresis (mayor de 150ml/h y la alcalinización de la orina previene la rara aparición de insuficiencia renal.

5-AZACITIDINA

El uso a largo plazo de este agente se asocia con frecuencia a poliuria, glucosuria, bicarbonaturia, pérdidas de fosfato y reducción y la tasa de filtración glomerular. Todas estas anormalidades son reversibles tras la supresión del tratamiento

MITOMICINA

Se ha descrito casos con síndrome hemolítico sea el urémico asociado al tratamiento con mitomicina. Probablemente no sea el único agente etiológico; así, algunos pacientes presentaban, previamente al tratamiento con mitomicina, un moderado grado de hemólisis. En otros casos, su uso seguido del tratamiento con otros fármacos, como 5-fluouracilo o tamoxifeno. El síndrome suele desaparecer al suspender el tratamiento y cuando los pacientes se recuperan de la fase aguda, el pronóstico a largo plazo es bueno.

La terapia blanco y el riñón

Antiangiogénesis y toxicidad renal, la angiogénesis tumoral mediada por el factor del endotelio vascular de crecimiento (VEGF) juega un papel crítico en el crecimiento del tumor, invasión y metástasis. Ha sido aprobado para el tratamiento de muchos cánceres avanzados, incluyendo el cáncer colorrectal, el cáncer no microcítico de pulmón de células, de mama cáncer, el carcinoma de células renales (RCC) y glioblastoma multiforme. Posteriormente, los inhibidores de la quinasa multidiana (MTKIs), por ejemplo, sorafenib, sunitinib, semaxanib, vandetanib y pazopanib fueron aprobados para el tratamiento de metástasis carcinoma de células renales. MTKIs son pequeñas moléculas que se dirigen el receptor de VEGF de VEGFR-2, el factor de crecimiento derivado de receptores plaquetarios, el sarcoma de rata (RAS), y c-KIT. El uso de estos medicamentos se ha expandido a muchos tumores sólidos. Como VEGF terapias dirigidas entró en la práctica, se hizo claro que la hipertensión y proteinuria principales

toxicidades fueron de esta clase de drogas. La hipertensión ocurre hasta en el 80% de los pacientes en algunas formas de estos medicamentos y casi todos los pacientes tomando estos medicamentos experimentan un aumento de la presión arterial, aunque no a niveles hipertensos. El desarrollo de la hipertensión puede servir como un biomarcador porque existe una evidencia creciente que un aumento en la presión arterial en pacientes con estos medicamentos pueden predecir mejor la respuesta del tumor. La razón es que la hipertensión es un efecto dependiente de mecanismo la vía de señalización de VEGF (VSP) inhibición (es decir, refleja efectiva en la inhibición in vivo de la vía de señalización de VEGF. El Bloqueo VEGF induce la disfunción endotelial y esta resulta en la inhibición de VEGF-dependiente vasodilatador vías tales como óxido de nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI₂), así como la posible regulación de vasoconstrictora como la endotelina-1. Junto con la pérdida de densidad microvascular capilar a través de rarefacción capilar, estos mecanismos causan vasoconstricción sistémica, resultando en aumento de la poscarga y la hipertensión. La disfunción endotelial y el bloqueo de VEGF también se restablece la relación presión-natriuresis, lo que resulta en la excreción inadecuada de sodio renal en la cara de la presión sanguínea. Finalmente, el VEGF bloqueo También puede bloquear VEGFR-3 expresado en células endoteliales, disminuyendo la linfangiogénesis y la reducción de la capacidad de la red linfática para amortiguar sodio y extracelular volumen de líquido. Ambos de estos dos últimos mecanismos contribuyen a sobrecarga de volumen y exacerbar aumento de la presión arterial. El control activo de la presión arterial a lo largo del tratamiento es necesario porque esta toxicidad es tan común. Diuréticos, vasodilatadores directos y los bloqueadores beta puede ser añadido a controlar adecuadamente la presión arterial. La proteinuria leve se informó ocurre en hasta el 63% de pacientes y la incidencia aumenta con la dosis creciente del inhibidor. Toxicidad más grave (síndrome nefrótico) es menos frecuente, pero se ha reportado en 1% a 7% de los pacientes. La lesión renal más común es la microangiopatía trombótica (TMA), el cual se caracteriza por profunda endotelial inflamación conocida como endoteliosis y puede estar

asociada con tanto a nivel nefrótico y proteinuria de subnefrótica. Aunque endoteliosis es una característica constante de todos microangiopatías trombóticas, el grado y importancia de la inflamación endotelial en pacientes con Inhibidores de VEGF es más similar a la del TMA de la preeclampsia.

En otra serie de casos, 6 de 7 pacientes en combinado de terapia TKI (sunitinib y sorafenib) desarrollado proteinuria de diferentes grados y la hipertensión. Además a TMA, un número de lesiones glomerulares otros han sido en pacientes pero a un ritmo menor frecuencia. En caso de aparición síndrome nefrótico de la terapia debe ser interrumpida.

INTERFERON

Rara vez su uso va seguido de la aparición de proteinuria, el aumento de las cifras de creatinina o incluso IRA. Todas estas alteraciones desaparecen después de la supresión del fármaco, aunque en algunos casos pueden persistir un cierto grado de insuficiencia renal. El mecanismo lesivo no a sido bien determinado, pero parece que este fármaco podría inducir la aparición de autoanticuerpos que originan una nefritis intersticial o una lesión glomerular.

AC. MONOCLONALES

Destaca el bevacizumab (avastin) que produce albuminuria en un 10 a 25% y, en ocasiones, causa síndrome nefrótico. Los factores asociados con la incidencia y la magnitud de la proteinuria son desconocidos.

MTOR INIBICION DE TOXICIDAD RENAL

mTOR es un regulador central de vías de señalización intracelular involucrada en el crecimiento del tumor y la proliferación celular. La inhibición del mTOR provoca la detención del ciclo celular y la supresión de tumores, pero también se inhibe la angiogénesis. Los inhibidores de mTOR temsirolimus y everolimus se utilizan en el tratamiento cáncer de células renales metastásico. Esta población está predispuesta a la nefrotoxicidad porque gran parte ya ha sufrido con anterioridad un nefrectomía. La insuficiencia renal es generalmente por un temsirolimus-raro relacionado evento adverso, pero debe tenerse en cuenta porque muchos pacientes con CCR tiene un solo riñón y función renal reducida. La inhibición de la mTOR se utiliza con frecuencia en el trasplante. La

comercialización a puesto de manifiesto una serie de eventos inesperado adversos, incluyendo patologías renales, proteinuria, edema y la microangiopatía trombótica, con un aumento del uso de inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer, estos eventos adversos serán más probablemente reconocidos como temsirolimus- relacionados. Por lo tanto, la toxicidad renal de los inhibidores de mTOR en el tratamiento del cáncer puede ser subestimada.

Factor de crecimiento y la toxicidad renal

Los cuatro tirosina quinasas (receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), HER2 o neu, erbB 3-y erb4-B) juegan un papel clave en crecimiento y la metástasis de tumores sólidos. Numerosos agentes anti-EGFR se han desarrollado y se utilizan rutinariamente en la práctica clínica en el tratamiento de, por ejemplo cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer gástrico y de cabeza y tumores de cuello. El cetuximab y panitumumab son los anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y están utilizados para el cáncer colorrectal metastásico y otras neoplasias malignas, la disminución de magnesio urinario es su principal efecto adverso renal. El receptor de EGF se expresa en el epitelio renal, donde EGF activa el Mg ++ en el canal TRPM6 apical de la membrana del túbulo contorneado distal, en última instancia, la promoción Mg ++ reabsorción. El receptor de EGF se bloquea con estos monoclonales causando magnesuria, potencialmente conduciendo a hipomagnesemia grave en aproximadamente 10% a 15% de los pacientes. Erlotinib es un inhibidor EGFR de tirosina quinasa comúnmente utilizado en el tratamiento del cáncer de pulmón no de células pequeñas. Sin embargo, no hay toxicidad renal con este agente y el uso de erlotinib parece ser seguro, incluso en los pacientes con disfunción renal. Contrario a estos resultados, algunos casos del síndrome nefrótico y nefritis tubulointersticial se han observado después de la administración de gefitinib, otro inhibidor de quinasa del EGFR de tirosina también se utiliza en el tratamiento de cáncer de pulmón. Hasta ahora, ningún evento renal adverso ha sido reportado con HER-2.

ANTECEDENTES.

Son diversos los reportes que evalúan el efecto nefrotóxico de fármacos antineoplásicos en pacientes pediátricos con leucemias y tumores sólidos. El riñón es muy vulnerable al daño renal por agentes antineoplásicos, ya que este órgano recibe un 25% del gasto cardiaco, transporte, metabolismo y concentra sustancias tóxicas en el parénquima renal. La pérdida de peso conlleva a disminución en la masa muscular así como en los túbulos renales, y esto nos representa disminución en la reabsorción de agua que nos predispone a la deshidratación y mayor toxicidad renal. ⁵

Se ha demostrado que la administración de ifosfamida ocasiona deterioro tanto de la función tubular como glomerular aun después de concluido el tratamiento antineoplásico ^{6,7,8,9,10}

Se ha encontrado que la frecuencia de disfunción tubular subclínica por ifosfamida es tan alta como 90% ^{11,12}.

El Sistema Alemán de vigilancia de efectos adversos analizó 593 pacientes pediátricos con sarcoma, encontrando que 4.6% de los casos desarrollaron tubulopatía.

Rossi y cols, evaluaron la pérdida renal de amino ácidos, fosfato y glucosa y la presencia de acidosis 75 pacientes pediátricos con neoplasias malignas tratados con una dosis acumulada de 30 mg/m² de Ifosfamida y encontraron que el 7% desarrollaron Síndrome de Fanconi y 9% cursaron con tubulopatía subclínica sin acidosis que no requirió suplementos de electrolitos ¹³.

Loebstein y cols. estudiaron 174 pacientes que recibieron una dosis media acumulada de Ifosfamida de 46 mg/m², en búsqueda de hipofosfatemia, proteinuria, glucosuria, hipocapnia y disminución en la filtración glomerular, y

encontraron que 9% presentaban alteraciones en 4 o 5 de estos parámetros y otro 9% en 2 a 3 de ellos ¹⁴.

Con respecto al uso de Cisplatino, Womer y cols encontraron una reducción media de 8% en la tasa de filtración glomerular por cada 100 mg/m² de dosis recibida (15). En otro estudio se encontró que la magnitud de la disminución de la filtración glomerular se correlaciona directamente con el las concentraciones pico séricas o urinarias y con la tasa de infusión del cisplatino. ¹⁶

El metotrexato es otro fármaco ampliamente empleado en el tratamiento de varias neoplasias malignas de la edad pediátrica, que también ha sido asociado al desarrollo de nefrotoxicidad. Widemann y cols realizaron una revisión de la literatura analizando los reportes de nefrotoxicidad inducida por altas dosis de metotrexato en pacientes con osteosarcoma incluyendo la información referente al restablecimiento de la función renal y encontraron que aproximadamente 1.8% de los pacientes con osteosarcoma que recibieron altas dosis de metotrexato (68 de 3887 pacientes) desarrollaron nefrotoxicidad grado 2. ¹⁷ Sin embargo, en este estudio sólo se hace referencia a la falla renal aguda y tiene la limitación de que la nefrotoxicidad no fue definida de manera uniforme en los distintos estudios.

Hempel y cols analizaron prospectivamente la función glomerular y tubular en un grupo de 58 pacientes predominantemente pediátricos que recibieron un total de 220 infusiones de metotrexato a altas dosis. La función glomerular y tubular se determinó mediante la medición de proteinuria, la tasa de filtración glomerular, la excreción renal de alfa 1 microglobulina y de N-acetil-beta-D-glucosaminidasa. Los autores encontraron que la administración de metotrexato no tuvo efecto tubulotóxico directo y que las alteraciones en la función glomerular fueron dependientes de la dosis y pudieron ser identificadas por un incremento en la proteinuria y por decremento en la tasa de filtración glomerular. Todos los cambios fueron completamente reversibles y no se correlacionaron con el metabolismo del fármaco a 7-OH-MTX. El incremento en el número de ciclos no aumentó la toxicidad al metotrexato. ¹⁸

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tubulopatía perdedora de electrolitos es una complicación que vemos con mucha frecuencia en los pacientes pediátricos con cáncer, sin embargo desconocemos su incidencia y prevalencia, al igual que la magnitud y las implicaciones clínicas de esta complicación renal.

Este efecto adverso del tratamiento antineoplásico con frecuencia determina un alto requerimiento de aportes de electrolitos, que con frecuencia se acompaña de intolerancia gástrica con dolor abdominal, náusea, y vómito, ingresos hospitalarios por desequilibrio electrolítico, además de alto costo para las familias los que en ocasiones impacta en el apego al tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

La tubulopatía perdedora de electrolitos ha sido identificada como una de las complicaciones en los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica y es un problema que observamos con frecuencia en el Servicio de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Esta complicación que ocasiona pérdida de electrolitos, determina ingresos al hospital por trastornos electrolíticos moderados a severos, hace necesario el aporte de suplementos con sodio, potasio, calcio, fósforo y/o magnesio y da lugar a otras complicaciones que incluyen desmineralización ósea, gastritis crónica, además de falta de apego al tratamiento e incluso a abandono, debido al alto costo que en ocasiones implican estos aportes. Hasta el momento nadie ha hecho un análisis que permita definir la magnitud de esta complicación en nuestros pacientes, los fármacos antineoplásicos que más frecuentemente la ocasionan y los factores asociados que incrementan su aparición.

El conocimiento generado de este estudio representa el primer paso para tomar acciones preventivas y de intervención temprana en relación al desarrollo de tubulopatía en los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica potencialmente nefrotóxica. Lo anterior a su vez puede contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento y a largo plazo.

OBJETIVOS

General

Definir la magnitud de la tubulopatía como complicación del tratamiento antineoplásico en un grupo de niños y adolescentes con nuevo diagnóstico de cáncer en un periodo de 12 meses en el Hospital infantil de México Federico Gómez

Específicos

1. Identificar la incidencia de Tubulopatía
2. Identificar los fármacos que más comúnmente causan esta complicación renal
3. Describir que electrolitos son los que más comúnmente se alteran.
4. Identificar la frecuencia con que esta pérdida de electrolitos se asocia con elevación en las cifras de azoados, proteinuria, hematuria o acidosis.
5. Conocer la necesidad de aportes de electrolitos en los pacientes que desarrollan tubulopatía.
6. Identificar el momento de aparición de la tubulopatía con respecto al inicio de quimioterapia antineoplásica.
7. Identificar el impacto de esta complicación en el tratamiento antineoplásico (falta de apego, interrupción del tratamiento por hospitalización y recaídas tempranas asociadas a retraso)

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO:

Estudio de cohorte retrospectiva.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos con leucemias y tumores sólidos tratados con quimioterapia antineoplásica.

POBLACIÓN OBJETIVO

Niños y adolescentes con cáncer de nuevo diagnóstico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del 30 de mayo de 2011 al 1º de junio de 2012.
que desarrollen tubulopatía secundaria al tratamiento antineoplásico.

MÉTODO DE MUESTREO: Sistemático, por conveniencia

MUESTRA: Consecutiva, todos los pacientes pediátricos oncológicos, diagnosticados en el periodo comprendido del 30 de mayo de 2011 al 1º de junio de 2012.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- Edad: 0 a 18 años
- Diagnóstico de Neoplasia maligna
- Ningún tratamiento previo con quimioterapia antineoplásica antes de su ingreso al Hospital Infantil de México
- Que requieran hayan requerido quimioterapia como parte del tratamiento oncológico
- Al menos un año de haber recibido quimioterapia antineoplásica

Exclusión

- Patología renal previa o identificada al momento del diagnóstico de cáncer

Eliminación

- Expediente clínico incompleto

VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO:

- Edad: medida en años. Escala de medición: cuantitativa continua
- Sexo: masculino/femenino. variable cualitativa nominal dicotómica
- Diagnóstico Oncológico
- Fármacos antineoplásicos administrados
- Otros medicamentos Nefrotóxicos empleados (amikacina, anfotericina B)

VARIABLES DEPENDIENTES DEL ESTUDIO:

- Creatinina, urea, BUN
- Electrolitos séricos y urinarios Na, P, Mg, Ca, K
- Tubulopatía presentada

PROCEDIMIENTOS

1. Revisión retrospectiva de los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer que hayan sido sometidos a quimioterapia (nefrotóxica y no nefrotóxica).
2. Se analizaron los datos concernientes a la función renal desde el diagnóstico y a lo largo del tratamiento para identificar a aquellos pacientes que desarrollaron tubulopatía.
3. Se utilizaron una hoja de captura de datos. (ver anexo)
4. Los datos obtenidos fueron vaciados a hojas de cálculo de excell

PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias, medianas y rangos de las variables analizadas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Dado que se trata de un estudio retrospectivo, los resultados dependieron de la información contenida en el expediente clínico
- El cálculo de la depuración de creatinina se hizo utilizando la fórmula de Schwartz, que tiene la desventaja de sobreestimar la función renal, y no es tan exacta como la medición de la tasa de filtración glomerular a través de medicina nuclear, mediante un Gamagrama renal. No obstante, la fórmula de Schwartz es un método *no invasivo* que permite hacer determinaciones seriadas de la función renal y dar seguimiento a largo plazo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este es un estudio retrospectivo que no implica ningún riesgo para el paciente o su familia y todos los datos serán manejados manteniendo la confidencialidad de los pacientes.

CRONOGRAMA

Metas: Se incluyeron a todos los pacientes del 30 de mayo 2011 al 01 junio del 2012.

Resultados esperados: Resultados junio 2013.

Año 2011/12	Jn	jul	Ag	Sep	Oct	Nv	Dc	En	Fb	Mz	Ab	My
Inclusión de pacientes	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Análisis de expedientes	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx	xx
Análisis de resultados finales												xx
Reporte final	Junio del 2013											

RESULTADOS

En el periodo de 12 meses analizado, se registraron un total de 206 casos nuevos de cáncer, de ellos 90 fueron femeninos y 116 masculinos, los diagnósticos fueron leucemia en 48 casos y 131 tuvieron tumores sólidos.

En este grupo de 206 pacientes identificamos un total de 55 casos (26.6%) que cursaron con disminución en los niveles séricos de potasio, calcio, fósforo o magnesio de manera repetida y en quienes hicimos diagnóstico de tubulopatía perdedora de electrolitos.

De los 55 pacientes que cursaron con tubulopatía, 18 tenían diagnóstico de LAL (32.7%), 9 Rbdomiosarcoma (16.3%), 7 Osteosarcoma (12.7%), 7 LAM (12.7%), 3 Neuroblastoma (5.4%), 2 Hepatocarcinoma (3.6%), 2 hepatoblastoma (3.6%), 2 Glioma de tallo (3.6%), 2 Tumor Germinal de SNC (3.6%), uno Linfoma Hodgkin (1.8%) y un Ependimoma anaplásico (1.8%).

Los fármacos antineoplásicos que más se asociaron con el desarrollo de tubulopatía fueron Cisplatino (CDDP) en 20 (36.3%), Metotrexato a altas dosis (ADMTX) en 14 casos (25.4%), Ifosfamida (IF) en 5 casos (9%), altas dosis de Ciclofosfamida (ADCF) en 5 (9%), Daunorrubicina en 4 (7.2%).

De los pacientes 20 que desarrollaron tubulopatía asociada a Cisplatino, se esta complicación se presentó en promedio al 4º ciclo (rango 2-4 ciclos), mientras que en los pacientes que recibieron Ifosfamida los datos de tubulopatía iniciaron después del 2º ciclo. En el caso del metotrexato a altas dosis, la tubulopatía apareció después de la tercera dosis de consolidación en todos los casos y siempre fue reversible. Los 4 pacientes con leucemia que recibieron daunorrubicina como parte del esquema del esquema de inducción desarrollaron tubulopatía que inició al terminar la fase de inducción a la remisión

Los electrolitos más afectados fueron potasio en 100% de los casos, calcio en 51 pacientes (92.7%), magnesio en 8 pacientes (14.5%), fósforo en un solo caso (1.8%). En ninguno de estos casos la toxicidad renal se asoció con elevación de azoados, proteinuria ni hematuria

Un paciente cursó con hematuria durante el tratamiento, pero siempre estuvo asociada a infección de vías urinarias y fue transitoria. De igual manera, algunos pacientes cursaron con acidosis, pero esta alteración fue transitoria y siempre estuvo asociada a episodios de sepsis.

En todos los pacientes fue necesaria la administración de suplementos de electrolitos por vía oral y las dosis alcanzaron 150mEq/m² de potasio, 200mg/m² de calcio y 90mg/m² de magnesio.

Todos los pacientes tuvieron que ser hospitalizados al menos en una ocasión a lo largo del tratamiento debido a desequilibrio electrolítico para administración intravenosa de electrolitos.

Los 151 pacientes restantes 73.4% también recibieron al menos un agente nefrotóxico, pero no desarrollaron tubulopatía.

DISCUSIÓN

La tubulopatía fue diagnosticada en 55 pacientes, lo que corresponde al 26.6% de todos los casos de cáncer diagnosticados en un año. Esta proporción parece encontrarse por arriba del rango esperado de acuerdo a diversos estudios previamente realizados en población pediátrica con cáncer (referencias)

El momento de aparición y la severidad de la tubulopatía estuvieron en relación con el tipo de fármaco y el número de ciclos administrados.

Los datos de toxicidad renal encontrados en los pacientes analizados reflejan daño selectivo al túbulo renal, ya que no se presentaron elevación de creatinina, pérdida de proteínas o hematuria que sugieran daño glomerular.

El hecho de que los agentes antineoplásicos alteraran exclusivamente los niveles de potasio, calcio, fósforo y magnesio sugiere que estos fármacos parecen afectar únicamente los canales de electrolitos, ya que no hubo tampoco alteración en el equilibrio ácido-base, lo que significa que no se afectó la absorción de bicarbonato.

El fármaco antineoplásico que más se asoció con el desarrollo de tubulopatía fue el cisplatino, seguido por el metotrexato a altas dosis y la Ifosfamida. Llama la atención que en el caso de la Ifosfamida la aparición de la tubulopatía se manifestó después de 2 ciclos, con dosis acumulada de tan solo 18 gr/m² de dosis.

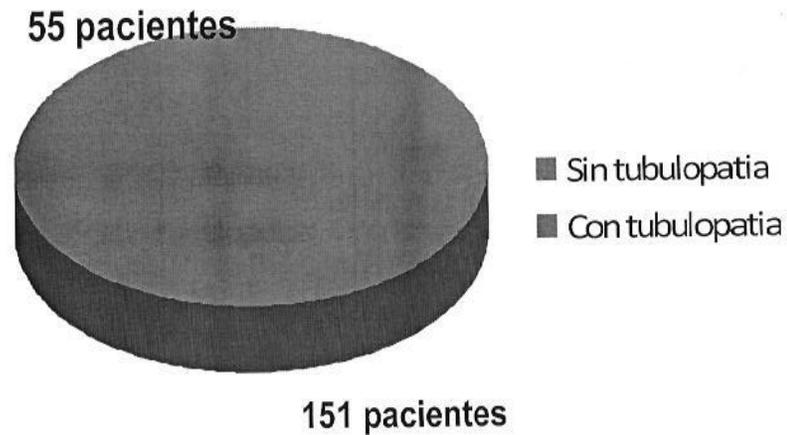
La alta frecuencia de tubulopatía encontrada en nuestra población hace manifiesta la necesidad de realizar nuevos estudios que permitan conocer de manera más precisa los factores de riesgo para el desarrollo de tubulopatía y los aspectos que permitan su prevención. Y considerar estudios de farmacogenética que evalúen una posible susceptibilidad genética para el desarrollo de esta complicación en nuestra población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Lameire N, Kruse V, Rottery S. Nephrotoxicity of anticancer drugs – an underestimated problem. Department of Medicine and Department of Medical Oncology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium. *Acta Clinica Belgica*, 2011; 66.5.
- 2.- Guignard J. Laboratory Investigations. In: Avner ED, Niaudet P., editors. *Pediatric Nephrology*. 5. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2003. p. 399-424.
- 3.- Reed WE, Sabatini S. The use of drugs in renal failure . *Semin Nephrol* 1986;6:259-295.
- 4.- Reidenberg MM. Biotransformation of drugs in renal failure. *Am J Med* 1977;62:482-485)
- 5.- Selvinanz D, Pinar S, Ece GO, et al. *International Journal of Toxicology* 2012 31:430-440.
- 6.- Loebstein R, Atanackovic G, Brashai R, et al. Risk factors for long-term outcome of ifosfamide induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol* 1999;39:454-461.
- 7.- Skinner R, Pearson AD, English MW, et al. Risk factor for ifosfamida nefrotoxicity in children. *Lancet* 1996;348:578-580.
- 8.- Prasad VK, Lewis IJ, Aparcicio SR, et al. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. *Med Pediatric Oncol* 1996;27:149-155.
9. - Rossi R. Pleyer J, Schafers P, et al. Development of ifosfamide induced nephrotoxicity: Prospective follow-up in 75 patients. *Med Pediatric Oncol* 1999;32:177-182.
- 10.- Caron HN. Abeling N, van Gennip A, et al. Hiperaminoaciduria identifies patients at risk of developing renal tubular toxicity associated with ifosfamide and platinate containing regimens. *Med Peiatric Oncol* 1992;20:42-47.

- 11.- Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC, et al. 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* 2000; 82: 1636-1645.
- 12.- Stevens MC, Brandis M. Incidence and etiology of ifosfamide nephrotoxicity: Report of a meeting held in Rhodes, Greece, October 3,1991, sponsored by Asta Medica, Frankfurt, Germany. *Med Pediatr Oncol*, 1993; 21: 640-644
- 13.- Rossi R, Pleyer J, Schafers P, et al. Development of ifosfamide induced nephrotoxicity: Prospective follow-up in 75 patients. *Med Pediatric Oncol* 1999;32:177-182.
- 14.- Loebstein R, Atanackovic G, Brashai R, et al. Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol* 1999;39:454-461.
- 15.- Womer RB, Pritchard J, Barratt TM. Renal toxicity of cisplatin in children. *J Pediatr*. 1985; 106: 659–663
- 16.- Erdlenbruch B, Nier M, Kern W, et al. Pharmacokinetics of cisplatin and relation to nephrotoxicity in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001; 57:393–402.
- 17.- Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, et al. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2004; 100:2222–2232.
- 18.- Hempel L, Misselwitz J, Fleck C, et al. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:348-54.
- 19.- Koch Nogueira PC, Hadj-Aissa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma, *Pediatric Nephrol* 1998; 12:572-575.
- 20.- Kleber M, Cybulla M, Bauchmuller K, Ihorst G, Koch B, Engelhardt M, Monitoring of renal function in cancer patients: an ongoing challenge for clinical practice. *Ann Oncol* 2007; 18: 950-58

**Tubulopatías perdedora de electrolitos en 55
pacientes de un total 206 pacientes.**



Pacientes con tubulopatías perdedora de electrolitos del Hospital Infantil de México Federico Gómez (mayo 30 del 2011 – junio 01 del 2012. 55 pacientes de un total de 206.

Neoplasia	T. Pac.	Tubulopatías	Femenino	Masculino	Rango de edad
LLA	206	18	8	10	2 a 18 años
RBM	206	9	4	5	2 a 13 años
LMA	206	7	4	3	1 a 13 años
Osteosarcoma	206	7	1	6	5 a 17 años
Neuroblastoma	206	3	2	1	1 a 2 años
LH	206	2	0	2	4 años
Hepatocarcinoma	206	2	1	1	6 a 17 años
Hepatoblastoma	206	2	1	1	1 a 3 años
Ependimoma	206	1	1	0	10 años
Glioma tallo	206	2	2	0	5 a 11 años
T. Germinal SNC	206	2	2	0	8 a 13 años

Dosis promedio acumuladas de antineoplésicos. MTX metotrexate, CDDP cisplatino, Doxo doxorubicina, IFM ifosfamida, VCR vincristina, Ara C citarabina

Neoplasia	MTX	CDDP	IFM	Doxo	Carboplatino
LLA	10.5gm ²				
RBM		400mgm ²			
LMA				170mgm ²	
Osteosarcoma		300mgm ²		190mgm ²	
Neuroblastoma		300mgm ²		150mgm ²	
LH					
Hepatocarcinoma		270mgm ²		225mgm ²	
Hepatoblastoma		360mgm ²		300mgm ²	
Ependimoma			27gm ²		1.8gm ²
Glioma tallo			18gm ²		1.2gm ²
T. Germinal SNC			36gm ²		2.4gm ²

Dosis promedio acumuladas de antineoplesicos. MTX metotrexate, CDDP cisplatino, Doxo doxorubicina, IFM ifosfamida, VCR vincristina, Ara C citarabina

Neoplasia	MTX	CDDP	IFM	Doxo	Carboplatino
LLA	10.5gm ²				
RBM		400mgm ²			
LMA				170mgm ²	
Osteosarcoma		300mgm ²		190mgm ²	
Neuroblastoma		300mgm ²		150mgm ²	
LH					
Hepatocarcinoma		270mgm ²		225mgm ²	
Hepatoblastoma		360mgm ²		300mgm ²	
Ependimoma			27gm ²		1.8gm ²
Glioma tallo			18gm ²		1.2gm ²
T. Germinal SNC			36gm ²		2.4gm ²

Dosis promedio acumuladas de antineoplesicos. MTX metotrexate, CDDP cisplatino, Doxo doxorubicina, IFM ifosfamida, VCR vincristina, Ara C citarabina

Neoplasia	VCR	Ara C	Hipokalemia	hipocalcemia	Hipomagnesemia
LLA			K	Ca	
RBM	12mgm2		K	Ca	
LMA		33grm2	K	Ca	
Osteosarcoma			K	Ca	Mg
Neuroblastoma			K	Ca	
LH			K		
Hepatocarcinoma			K	Ca	Mg
Hepatoblastoma			K	Ca	
Ependimoma			K	Ca	
Glioma tallo			K		
T. Germinal SNC			K	Ca	

Electrolitos mas frecuentes alterados en pacientes con tubulopatía. MTX metotrexate, CDDP cisplatino, Doxo doxorubicina, IFM ifosfamida, VCR vincristina, Ara C citarabina. LLA leucemia linfoblastica aguda, RBM rabadomiosarcoma, LMA leucemia mieloide aguda, LH linfoma hodgkin. K potasio, Ca calcio, Mg magnesio.