



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“EVALUACIÓN DE TOXICIDAD POR CISPLATINO EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES SÓLIDOS.  
ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL HOSPITAL INFANTIL  
DEL ESTADO DE SONORA”**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**Dra. Leticia Georgina Esparza Báez**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 AUTONOMA  
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“EVALUACIÓN DE TOXICIDAD POR CISPLATINO EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON TUMORES SÓLIDOS. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**Dra. Leticia Georgina Esparza Báez**

**DRA. ALBA ROCÍO BARRAZA LEÓN  
DIRECTOR GENERAL HIES**

**DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA  
DIRECTOR DE TESIS Y JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN, CALIDAD Y CAPACITACIÓN**

**DR. ADRIÁN MORALES PERLATA  
ASESOR DE TESIS**

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
DE ONCOLOGÍA PADIÁTRICA**

**Hermosillo, Sonora**

**Julio 2016**

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS:**

Por haberme dado la vida, por bendecirme en todo momento para poder llegar hasta este punto de mi vida profesional, por haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

### **A MIS PADRES:**

Por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida. A mi madre que me apoyo en todo momento con sus consejos y motivación constante, pero más que nada por su amor. A mi Padre que siempre ha estado a mi lado y no me ha dejado sola, que ha sido mi ejemplo de perseverancia y constancia, inculcándome siempre la humildad y valores. Gracias por creer en mí, no los defraudaré.

### **A MIS HERMANOS:**

A Natalia, por ser esa persona que siempre me ha acompañado en todo momento, buenos y algunos no tan buenos, porque gracias a ti he aprendido de la vida, pues siempre aprendí a tu lado. A Fernando, mi gran cómplice, que vino a dar alegría nuestro hogar, el que me llenó de motivación para seguir en este camino. Realmente los amo.

### **A MIS PACIENTES:**

Porque me han enseñado que no todo está perdido cuando puedes ver en el rostro de un niño su magnífica inocencia.

### **A MIS COMPAÑEROS Y MAESTROS:**

En especial al Dr. Homero Rendón García, por su ayuda y motivarme a la realización de esta tesis, a mis médicos adscritos Dr. Gilberto Covarrubias, por creer en mí, por brindarme las herramientas necesarias, para hacer esto realidad, por su apoyo incondicional. Dr. Adrián Morales por ayudarme y enseñarme siempre en todo momento, por ser parte de este proyecto. Dr. Benjamín Arroyo gracias por su ayuda siempre, por siempre estar en los momentos buenos y los no tanto, por su gran enseñanza. Dra Tania Larios gracias por sus enseñanzas y sobre todo amistad. Dra Candy Ríos gracias por su paciencia y dedicación.

## ÍNDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>4</b>
<b>Pregunta de Investigación.....</b>	<b>6</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>6</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>7</b>
<b>Planteamiento del Problema.....</b>	<b>8</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>9</b>
<b>Marco Teórico.....</b>	<b>10</b>
<b>Materiales y Método.....</b>	<b>28</b>
<b>Tipo de Estudio</b>	
<b>Área de Estudio</b>	
<b>Población de Estudio</b>	
<b>Tamaño de la Muestra</b>	
<b>Diseño del Muestreo</b>	
<b>Descripción del Estudio</b>	

**Criterios de Inclusión**

**Criterios de Exclusión**

**Recolección de la información**

**Análisis**

<b>Resultados.....</b>	<b>33</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>42</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>47</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>49</b>



## INTRODUCCIÓN

Desde la introducción en 1971 a la clínica, el Cisplatino (CDDP) ha demostrado ser un agente citostático muy importante, eficaz contra una variedad de tumores sólidos en edad pediátrica.

El CDDP es una parte importante de los regímenes de quimioterapia utilizados en el tratamiento de tumores sólidos comunes en la edad pediátrica como neuroblastoma, meduloblastoma, osteosarcoma, hepatoblastoma y tumor de células germinales.

Hasta el momento no existe una guía para el manejo de la toxicidad por cisplatino, las manifestaciones más frecuente de toxicidad es vómito y náusea, nefrotoxicidad, ototoxicidad, mielosupresión, anormalidades hidroelectrolíticas, neuropatía periférica, retinopatía y hepatotoxicidad. Diarrea, pancreatitis, leucoencefalopatía posterior reversible, insuficiencia respiratoria también han sido reportadas pero en menor proporción.

No existe un antídoto para prevenir la toxicidad por cisplatino, sin embargo se han descrito diversas estrategias que disminuyen los efectos tóxicos incluidos la reno protección y mejorar la eliminación con una hidratación agresiva intravenosa, con o sin el uso de diurético osmótico y evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos. Tiosulfato de Sodio y plasmaferesis con o sin hemodiálisis debe ser altamente considerada en caso de daño renal severo.

En el caso de ototoxicidad el cisplatino causa pérdida de la agudeza auditiva bilateral hasta en un 60% de los pacientes pediátricos que reciben regímenes de tratamiento a base de esta droga.

Una monitorización estrecha de parámetros de laboratorio y estrategias institucionales de soporte, como el uso de antieméticos, factores estimulantes de células hematopoyéticas.

Basados en la literatura actual, terapias experimentales como el uso de amifostina, ditiocarbamato sódico, acetil cisteína, fosfomicina y colestipol son clínicamente limitadas, poco efectivas y que aún se encuentran en investigación.

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El cisplatino es un quimioterapéutico con gran efectividad en tumores sólidos frecuentes en la edad pediátrica. El tratamiento con cisplatino puede producir efectos tóxicos tales como ototoxicidad, nefrotoxicidad, alteraciones hidroelectrolíticas, mielotoxicidad. Dichos efectos tóxicos pueden aparecer de forma aguda o crónica; llegando a ser irreversibles una vez instaurado el daño. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora no contamos con datos sobre la toxicidad que presentan los pacientes con tumores sólidos sometidos a tratamiento a base de cisplatino.

**OBJETIVO:** Estudiar retrospectivamente la toxicidad reportada de Cisplatino utilizado en esquemas antineoplásicos en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores sólidos.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y analítico. Se realizó un análisis de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Meduloblastoma, Neuroblastoma, Osteosarcoma, Tumor de Células Germinales, Hepatoblastoma y Hepatocarcinoma tratados con regímenes de quimioterapia basados en cisplatino en el periodo del 2005 al 2015 en el Hospital Infantil del Estados de Sonora. Se revisaron 59 expedientes clínicos de los cuales se incluyeron en el estudio 32 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Se evaluó la toxicidad y sobrevida mediante análisis estadístico.

**RESULTADOS:** De los 32 pacientes incluidos el 84.3% presentó toxicidad por cisplatino, mientras que el 18.8% fallecieron por la toxicidad secundaria al tratamiento. La sobrevida global de acuerdo a la curva de Kaplan – Meier fue de 17 meses. El principal daño tóxico fue auditivo, con hipoacusia grave (Brock 4) en 4 pacientes de 13 que fueron evaluados.

**CONCLUSIÓN:** En este estudio se muestra un panorama actual de la toxicidad y la evaluación que tenemos hacia nuestros pacientes sometidos a regímenes de quimioterapia a base de cisplatino y nos da la pauta para así poder realizar una adecuada evaluación antes de iniciar el tratamiento, durante y al terminar y establecer un tratamiento preventivo.

**PALABRAS CLAVE:** Cisplatino, CDDP, Toxicidad, Ototoxicidad, Nefrotoxicidad.

## ANTECEDENTES

El compuesto *cis*-PtCl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> fue descrito por primera vez por M. Peyrone en 1845, y conocido como sal de Peyrone. La estructura fue descubierta por Alfred Werner in 1893.<sup>1</sup>En 1960s, Barnett Rosenberg, van Camp *et al.* Michigan State University descubrió que la electrólisis de un electrodo de platino producía cisplatino, una sustancia que inhibía la fisión de la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*). La bacteria alcanzaba hasta 300 veces su tamaño normal pero la división celular no tenía lugar. Rosenberg llevó a cabo una serie de experimentos para comprobar los efectos de varios complejos basados en el platino sobre sarcomas implantados de forma artificial en ratas. El estudio comprobó que el *cis*-PtCl<sub>2</sub> (NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> era el más efectivo del grupo, lo que inició el punto de partida de la carrera médica del cisplatino.

Fue el primer miembro de una familia de medicamentos contra el cáncer que en la actualidad incluyen carboplatino y oxaliplatino. Estos complejos basados en el platino reaccionan *in vivo*, uniéndose al ADN celular y causando la apoptosis de la célula (muerte celular programada).

A pesar de que el cisplatino induce varios efectos secundarios, muchos médicos y pacientes continúan usándolo. Mientras que en algunos pacientes estos efectos secundarios podrían causar problemas tanto si son usados junto con otros medicamentos, como debido a condiciones comórbidas, otros optan por no utilizar cisplatino inclinándose por nuevos medicamentos con menores o pocos efectos secundarios graves. El uso generalizado de cisplatino se debe a su eficacia en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, por lo que los beneficios son mayores que

las detracciones en ciertos casos. También, puesto que los efectos de cisplatino son bien conocidos y documentados, puede ser usado como un tratamiento base para proporcionar un cuidado constante al paciente mientras se prueba la eficacia y los efectos secundarios de otros medicamentos.

Un gran número de adyuvantes han sido utilizados para limitar la toxicidad del cisplatino. Una revisión de las terapias para prevenir la neuropatía (terapias que incluyen el glutatión, acetil cisteína y vitamina E) no encontró evidencia real de que alguno de estos componente sea beneficioso.

Los efectos secundarios son generalmente reversibles y desaparecen cuando el tratamiento termina. Sin embargo, la toxicidad renal es acumulativa y puede dar lugar a complicaciones aún meses después de que el tratamiento haya terminado. La mielosupresión también es acumulativa en el curso del tratamiento, pero cede una vez que se finaliza el tratamiento.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los cambios bioquímicos y óticos ocasionados por la toxicidad con cisplatino en los pacientes pediátricos con tumores?

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con tumores sólidos tratados con cisplatino presentan un daño ótico más temprano que la función renal

## **OBJETIVO**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Estudiar retrospectivamente la toxicidad reportada de Cisplatino (CDDP) utilizado en esquemas antineoplásicos, en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores sólidos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar los diversos efectos adversos observados en los pacientes a quienes se les administró Cisplatino en el tratamiento quimioterápico de tumores sólidos.
- Determinar el grado de severidad de los efectos tóxicos observados en los pacientes a quienes se les administró Cisplatino (CDDP).
- Evaluar el seguimiento que se les da a los pacientes con toxicidad por cisplatino mediante estudios de laboratorio y gabinete.
- Realizar un análisis descriptivo de las características de los efectos tóxicos que presentan los pacientes tratados con cisplatino.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el año de 1999 Hensley et al, valoraron la toxicidad que produce cisplatino utilizado como droga base en los regímenes de quimioterapia de algunos tumores sólidos como hepatoblastoma, Hepatocarcinoma, osteosarcoma, tumores de células germinales, meduloblastoma y neuroblastoma. Sin embargo en nuestro hospital no se ha hecho un análisis ni se ha estudiado tales efectos adversos, por lo que es importante el mejor conocimiento de los efectos adversos que presentan los pacientes con tumores sólidos tratados con regímenes basados en cisplatino, con el fin de disminuir los efectos tóxicos del tratamiento. Debido a que no contamos con estadísticas en nuestros registros de los pacientes pediátricos con tumores sólidos que presentan toxicidad por cisplatino, y por tanto no se les da un seguimiento adecuado durante el tratamiento y al terminar tratamiento y los pacientes en ocasiones presentan secuelas que pueden ser irreversibles y afectar en la calidad de vida de los pacientes.

Así mismo se desconoce cómo es la toxicidad ocasionada por cisplatino en los pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con regímenes antineoplásicos basados en este fármaco en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

Cuál es el grado de severidad de la toxicidad que presentan los pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con regímenes basados en cisplatino.

## JUSTIFICACIÓN

El cisplatino (CDDP) es un antineoplásico del grupo de los platinos, de gran utilidad en el tratamiento de algunos tumores sólidos en la infancia.

El Hospital Infantil del Estado de Sonora es uno de los centros de Referencia del estado de Sonora donde se atienden los casos de niños con tumores sólidos y otras malignidades que cuentan con afiliación al Seguro Popular.

La poca existencia de investigación local en donde se evalúe la toxicidad producida por cisplatino en los diversos esquemas de tratamiento empleados en nuestra institución para algunos tumores sólidos como neuroblastoma, tumores de células germinales, meduloblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma; motivó a la realización de este trabajo.

Sustentar con evidencia clínica la toxicidad presentada por los pacientes tratados con cisplatino en base a dosis acumulada del fármaco para poder evitar complicaciones a corto y largo plazo.

Nuestro hospital es una unidad que cuenta con la infraestructura multidisciplinaria para poder analizar a este tipo de pacientes por ello se pretende difundir la gran importancia de la toxicidad y las repercusiones que conlleva el que estos pacientes no sean evaluados de manera adecuada antes, durante y después de tratamiento quimioterápico con cisplatino.

## MARCO TEÓRICO

El cisplatino es un fármaco de quimioterapia utilizado en el tratamiento de algunos tipos de cáncer en la edad pediátrica, dentro de los cuales destaca su uso en regímenes empleados en Osteosarcoma, Meduloblastoma, Neuroblastoma, Tumores de células germinales, Hepatoblastoma y Hepatocarcinoma. Aunque a menudo se le considera un agente alquilante, no produce grupos alquilo y no induce reacciones de alquilación, por lo que es designado como un fármaco similar a los alquilantes. El cisplatino se basa en el platino y fue la primer droga desarrollada de este grupo de fármacos. Los otros nombres con los que se le conoce a este fármaco son: DDP, cisplatino (o cis-platino II) y cis-diaminodichloroplatino (II) (CDDP).

El compuesto *cis*-PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> fue descrito por primera vez por Michel Peyrone en 1845, y conocido como sal de Peyrone. La estructura fue descubierta por Alfred Werner in 1893. En 1960s, Barnett Rosenberg, van Camp *et al.* at Michigan State University descubrió que la electrólisis de un electrodo de platino producía cisplatino, una substancia que inhibía la fisión de la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*). La bacteria alcanzaba hasta 300 veces su tamaño normal pero la división celular no tenía lugar. Rosenberg llevó a cabo una serie de experimentos para comprobar los efectos de varios complejos basados en el platino sobre sarcomas implantados de forma artificial en ratas. El estudio comprobó que el *cis*-PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> era el más efectivo del grupo, lo que inició el punto de partida de la carrera médica del cisplatino. (1)

No fue hasta la década de 1960 cuando los científicos empezaron a interesarse en sus efectos biológicos, y se usó en ensayos clínicos para la terapia del cáncer en 1971. A fines de los 70 ya era ampliamente usado y todavía hoy se lo utiliza a pesar de los numerosos medicamentos de quimioterapia desarrollados en las últimas décadas. (2)

### **Mecanismo de Acción**

La forma en la que el cisplatino opera es formando un complejo de platino dentro de la célula, el cual que se une al ADN y forma enlaces cruzados con este. Cuando el ADN se reticula de este modo, provoca apoptosis celular, o muerte celular sistemática. Uno de los métodos por los que la reticulación del ADN causa la apoptosis celular es dañando el ADN, de modo que los mecanismo reparadores del ADN son activados, y cuando estos no pueden salvar la célula, se desencadena la muerte celular.

El cisplatino es un agente citotóxico alquilante bifuncional. En la sangre, el cisplatino, está presente en un estado no cargado, inactivo debido a la alta concentración de iones de cloruro. El cisplatino entra en las células por difusión pasiva. Intracelularmente, el cisplatino pierde sus dos grupos cloruro y se convierte en un compuesto electrófilo cargado positivamente. El cisplatino se une entonces con el ADN, ARN, u otras macromoléculas en dos lugares para formar enlaces intra- e intercatenarios. Los enlaces dentro de una misma cadena suponen > 90% de la unión del ADN al platino. (3)

El cisplatino se une preferentemente a las posiciones N-7 de la guanina y de la adenina debido a la alta nucleofilia del anillo de imidazol en esta posición.

Estos aductos intracatenarios alteran significativamente la conformación de ADN a inhiben la ADN polimerasa, ARN polimerasa, translocación del ARN, y otras enzimas clave. Ambos isómeros, cis y trans producen entrecruzamientos en el ADN, pero solo el isómero cis produce enlaces entrecruzados en las células de mamíferos con actividad citotóxica significativa. (4)

Otros mecanismos de citotoxicidad del cisplatino incluyen daño mitocondrial, disminución de la actividad ATPasa, y alteración de los mecanismos de transporte celular. La citotoxicidad se incrementa con la expresión durante la fase S del ciclo celular. El cisplatino provoca la detención del ciclo celular en la fase G-2 y luego induce la muerte celular programada o apoptosis. (5)

## **Farmacología**

Se alcanzan niveles plasmáticos máximos de cisplatino dentro de la primera hora después de la administración intravenosa. Después de un bolo intravenoso de 50-100mg/m<sup>2</sup>, la eliminación de cisplatino de la circulación sistémica tiene carácter trifásico con una  $t_{1/2\alpha}$  de 20-30 minutos,  $t_{1/2\beta}$  de 60 minutos, y una  $t_{1/2\gamma}$  y aproximadamente 24 horas.

Con dosis altas de cisplatino 200mg/m<sup>2</sup>/ciclo, la  $t_{1/2\alpha}$  permanece aproximadamente 30 minutos. La mayoría del cisplatino se une a proteínas (>90%). Tiene poca penetración en el SNC secundaria a la barrera hematoencefálica, y tiende a concentrarse dentro de los riñones, hígado e intestinos. El cisplatino no tiene metabolitos activos conocidos, y se convierte rápidamente en metabolitos inactivos, tanto intracelularmente y en el torrente sanguíneo, por su conjugación no enzimática a grupos sulfhídrico.

Cuando se administra el cisplatino en dosis estándar por vía intravenosa a un paciente con función renal normal, aproximadamente el 25% de la dosis es eliminada durante las primeras 24 horas, y hasta 50% en 5 días, representa la excreción renal de >90% de su excreción total. La excreción biliar consta de aproximadamente 10%, con el uso terapéutico, la vida media de eliminación es de > 24 horas, pero puede ser hasta 28 días después de una sobredosis de cisplatino. Aproximadamente el 15% del fármaco se excreta sin cambios en la orina. (6)

### **Dosis máxima y mínima tolerada**

No se ha establecido una dosis letal mínima para el cisplatino. A pesar de que la sobredosis de cisplatino va desde 180 – 480mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa no se han reportado muertes con estas dosis, sin embargo si se espera que ocurra toxicidad significativa. (7-8)

Las muertes por sobredosis se han reportado con una dosis total de 640 mg por vía intravenosa durante 4 días y 750 mg por vía intravenosa durante 1 día.(9) Los factores de riesgo para la morbilidad incluyen la edad, la función del órgano afectado según la patología de base, magnitud la dosis administrada y acumulada de cisplatino. La dosis > 100mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa como un solo bolo o consecutivamente dentro de pocos días es esperado que ocasione toxicidad, especialmente sin el uso de una adecuada pre / post – hidratación y manitol. (10)

## Toxicidad

La toxicidad dada por cisplatino se resume en la siguiente tabla 1

<b>TABLA 1. Principales efectos tóxicos por Cisplatino</b>	
<b>Náusea y vómito</b>	98%
<b>Nefrotoxicidad</b>	64%
Insuficiencia Renal	22%
Trastornos Hidroelectrolíticos	58%
<b>Neurotoxicidad</b>	86%
Ototoxicidad	90%
Retinopatía	3%
Neuropatía Periférica	10%
<b>Hematológica</b>	75%
Mielosupresión	75%
<b>Hepatotoxicidad</b>	13%
Transaminasemia	5%

Por orden cronológico la toxicidad se puede clasificar en inmediata (horas), temprana (días) y tardía (semanas). Tabla 2.

**Tabla 2. Orden cronológico de la toxicidad por Cisplatino**

<b>Inmediato (Horas)</b>
Náusea y vómito
Diarrea (raro)
<b>Temprano (días)5</b>
Insuficiencia Renal Aguda
Alteraciones Hidroelectrolíticas
Ototoxicidad
Retinopatía
Neuropatía Periférica
Hepatotoxicidad
Pancreatitis (raro)
Crisis Convulsivas (raro)
<b>Tardías (semanas)</b>
Mielosupresión
Insuficiencia Renal Crónica
Ototoxicidad
Retinopatía
Neuropatía Periférica

## Ototoxicidad

El cisplatino provoca pérdida de audición bilateral de manera permanente en al menos 60 % de los pacientes pediátricos. La reducción de las dosis altas de cisplatino sin reducir la eficacia es importante.

Una vez que clínicamente se observa toxicidad significativa en el monitoreo audiológico, la práctica actual sugiere reducciones u omisiones de dosis, reduciendo potencialmente la posibilidad de curar la patología de base, pero el daño ototóxico ya está hecho y la pérdida de la audición es permanente. En un niño de corta edad, esta tendrá un efecto perjudicial sobre el habla, lenguaje y el desarrollo social.

En estudios preclínicos, cisplatino ha sido el fármaco de platino más

Investigado en cobayos, ratones, ratas y otros roedores. (1-2)

La inducción de la ototoxicidad consistente con cisplatino requiere una dosis alta ya sea con la administración intraperitoneal o intravenosa; sin embargo, una dosis única baja es ototóxica si se infunde en la arteria carótida común probablemente a causa de primer paso de perfusión de las arterias vertebrales que dan alimentación de la cóclea.

Cisplatino dirige el ADN de células proliferantes para ejercer efectos tumoricidas. Dentro de la célula, el cisplatino es activado por la sustitución de uno de sus dos grupos de cloruro por una molécula de agua, la forma activada Monoaqua -platino se une al DNA, formando complejos intra y entre cadenas que conducen a la inhibición de la síntesis de ADN, la supresión de RNA la transcripción, la detención del ciclo celular y la apoptosis.

Las células ciliadas con el cisplatino, mediante alquilación conducen a liberación en la mitocondria de factores proapoptóticos y generación de niveles tóxicos de radicales libres de oxígeno (ROS), que pueden iniciar los mecanismos de muerte celular a través de activación de caspasas. (11)

La muerte de las células ciliadas se inhibe significativamente (o al menos se retrasa) por la inhibición de las caspasas, que están altamente involucrados en la apoptosis.

El aumento de los pool de ROS no sólo produce daño en proteínas y lípidos, sino también agota el antioxidante intrínseco de la célula y potencian aún más daños.

Las células sensoriales del oído interno residen dentro de una barrera de sangre en el laberinto, similar a la barrera hematoencefálica. Alguna ruptura de la integridad celular o aumento de la permeabilidad para celular (Desacoplamiento de las uniones estrechas) entre las células endoteliales adyacentes rápidamente induce la pérdida del potencial endolinfático con consiguiente pérdida de la sensibilidad auditiva.

El cisplatino cruza de manera intacto la barrera hemato encefálica, y puede ser detectado en cuerpos cocleares. Pero el mecanismo de como cruza esta barrera es pobremente conocida.

La toxicidad de platino muestra una variabilidad interindividual significativa. 20 % o más de los niños aparentemente no se ven afectados, y hay poca evidencia para apoyar la variabilidad racial / étnica.

Estas observaciones han conducido a la hipótesis de que los factores genéticos pueden predisponer a los individuos a que sean más susceptibles a los efectos adversos de cisplatino.

En un estudio reciente, las variaciones genéticas en dos genes específicos, tiopurina S- metiltransferasa (TPMT) y catecol -O –metiltransferasa (COMT), fueron identificados como una fuerte asociación con inducción a ototoxicidad por cisplatino en niños.(12)

Se ha demostrado con audiometría de alta frecuencia que con una dosis de 150 a 220 mg/m<sup>2</sup>, el 100% de los pacientes presenta algún grado de deterioro auditivo.

La ototoxicidad por Cisplatino es neurosensorial y típicamente bilateral, inicialmente perjudica la audición en las frecuencias altas y progresa para frecuencias bajas con dosis acumulativa. Desde los sonidos de frecuencia alta son fundamentales para la inteligibilidad del habla, incluso la pérdida de audición leve de frecuencias altas pueden afectar el desarrollo académico y social - emocional en los niños pequeños.

La pérdida de la audición adquirida puede abordarse con tecnología de asistencia auditiva, terapia del habla y lenguaje, y / o el uso de estrategias de comunicación. Es esencial tener en cuenta que aunque estas intervenciones pueden reducir las consecuencias negativas de la pérdida de la audición, no restablecen la audición normal. (1)

Numerosos criterios de ototoxicidad o sistemas de clasificación han sido desarrollados y utilizado para clasificar la pérdida auditiva en los niños. Actualmente hay dos tipos principales de criterios de evaluación de ototoxicidad : (1) los que se basan en el cambio de la audición de la línea de base , incluidos los criterios de toxicidad común de la OMS, Criterios de Toxicidad Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE), criterios de protocolo A9961 (CCG- A9961; fase III intergrupo protocolo de meduloblastoma de

riesgo alto, y del Hospital Infantil de Boston (CHB), y (2) las específicamente escritas para niños que miden los niveles de audición , incluyendo Brock et al y Chang y Chinosornvatana, y la nueva escala SIOP Boston.(2)

La clasificación de ototoxicidad en niños debe ser objetiva, sensible, fiable, válida, funcionalmente relevante, aplicable a los resultados obtenidos a cualquier edad, y fácil de entender y describir.

La escala SIOP está destinado a ser utilizado para los pacientes al final del tratamiento en un ensayo clínico. Es sensible a las pérdidas de audición de alta frecuencia. Utiliza los criterios que corresponden con los resultados funcionales, incluyendo la necesidad de intervenciones audiológicas tales como audífonos y otras tecnologías de asistencia.

**Tabla 3.- Escala de Ototoxicidad SIOP Boston.**

GRADO	PARÁMETROS
0	< 20 Db de alta frecuencia
1	>20 Db de alta frecuencia a 4,000 Hz
2	>20 Db de alta frecuencia a 4,000 Hz ó más
3	>20 Db de alta frecuencia a 2,000 Hz
4	>40 Db de alta frecuencia a 2,000 Hz o más.

Los antioxidantes que se han probado como otoprotectores en ensayos clínicos en seres humanos tratados con quimioterapia basada en platino son amifostina y tiosulfato de Sodio. El estudio de mejor conocimiento en otoprotección hasta la fecha es el CCG- P9645, un ensayo controlado aleatorio de amifostina para

prevenir la pérdida de audición inducida por cisplatino en los niños con hepatoblastoma, realizado por el Children's Oncology Group (COG) 1999-2006.

Amifostina no proporcionó otoprotección cuando se utilizó la dosis sugerida y el horario, y se acompañó de hipocalcemia. Sin embargo, una dosis más intensiva de amifostina así como ensayos aleatorizados con tiosulfato de sodio está a prueba en un estudio de cohorte desde de marzo de 2012 por SIOPEL para prevenir la pérdida de la audición inducida por cisplatino.

Mecanismos para fomentar la traducción de la ciencia básica a la práctica clínica son necesarios, ya que es necesaria más investigación sobre los mecanismos de ototoxicidad por cisplatino.

### **Toxicidad Renal**

La toxicidad por medicamentos es responsable del 19% de los casos de falla renal en el paciente pediátrico. Las concentraciones renales de cisplatino son 5 veces más elevadas que las plasmáticas. (6)

El uso de cisplatino es frecuentemente limitado por los varios efectos adversos tales como mielo supresión, neuropatía periférica, ototoxicidad, anafilaxia y nefrotoxicidad. Después de una simple dosis de cisplatino (50-100mg/m<sup>2</sup>), aproximadamente 25% al 35% de los pacientes desarrollan nefrotoxicidad. (7)

La fisiopatología por la cual cisplatino produce un daño renal es por medio de 4 mecanismos: 1) daño del túbulo proximal, 2) stress oxidativo, 3) Inflamación, 4) Daño vascular renal.

La excreción de cisplatino es principalmente renal, y en menor proporción biliar e intestinal.

En los seres humanos, se observó una necrosis tubular focal, aunque los cambios morfológicos aparecen predominantemente en los túbulos contorneados distales y los conductos colectores. La fibrosis intersticial ha sido descrita como el único cambio morfológico en pacientes con insuficiencia renal aguda después de que los ciclos de cisplatino se repiten. (11)

Cuando cisplatino induce lesión renal, los valores de la disminución de magnesio en suero parecen ser uno de los primeros signos. Esto es comparable a la pérdida de magnesio después de la administración de gentamicina, que ha sido descrito como una manifestación independiente de toxicidad renal.

Los aumentos de la creatinina sérica puede ser un indicador tardío de lesión renal durante la quimioterapia con cisplatino. La insuficiencia renal puede manifestarse sin un aumento concomitante de la creatinina sérica. Varios estudios han mostrado que el aclaramiento renal de  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA se aproxima al de la inulina. Sin embargo, en los pacientes tratados con cisplatino, la correlación entre aclaramiento de  $^{51}\text{Cr}$  - EDTA de la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina es bastante pobre. Con fines científicos o en estudios clínicos en los que las mediciones de la tasa de filtración glomerular (TFG) son importantes, el aclaramiento de  $^{51}\text{Cr}$  - EDTA, por tanto, se debe utilizar.

En dos grupos de pacientes tratados por cáncer de células germinales con cisplatino, se observó una disminución significativa en la tasa de filtración glomerular, medida por el aclaramiento de  $^{51}\text{Cr}$  - EDTA.

Se ha propuesto que la disminución de la TFG puede ser debido a una vasoconstricción de la arteriola aferente, una disminución en el coeficiente de ultrafiltración o ambos. (12)

La oliguria o la insuficiencia renal aguda pueden ocurrir 2 a 6 días después de la administración de cisplatino a dosis altas.

Falla renal crónica puede durar más de 2 años en aparecer en dosis de 20 mg / m<sup>2</sup> / día durante 5 días administrados por vía intravenosa cada 3 semanas, con elevaciones prolongadas de urea y creatinina sérica secundaria a necrosis tubular proximal y distal. Acidosis metabólica asociada a disfunción tubular renal y alteraciones electrolíticas, incluyendo hipomagnesemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hiponatremia e hiperuricemia. (13)

La Hiperpotasemia también puede ser vista en asociación con insuficiencia renal, medicamentos nefrotóxicos concomitantes tales como diuréticos, aminoglucósidos, anfotericina B y otros antimicrobianos puede empeorar la toxicidad renal.

Medidas Generales para prevenir el daño renal por cisplatino son:

Reposición de las pérdidas de electrolitos, y la evitación de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. La función renal (TFG) se debe evaluar de forma rutinaria antes de cada administración de cisplatino. (14)

La hidratación debe iniciarse antes del tratamiento y debe mantenerse durante al menos 3 días después del tratamiento. La adecuación de la hidratación puede ser determinada por la medición de diuresis, se debe mantener por lo menos en 3 de 4 l / día. La pérdida de magnesio se ve comúnmente en el curso de la lesión renal aguda inducida por cisplatino; por lo tanto la evaluación rutinaria de los niveles séricos de magnesio puede ser recomendada en todos los pacientes que recibieron tratamiento con cisplatino. El magnesio debe ser reemplazado adecuadamente en función de los niveles de magnesio en suero. (15)

Dentro de las principales estrategias de prevención de daño renal por Cisplatino están:

- (1) Determinar la función renal (TFG) antes de cada sesión de tratamiento con cisplatino.
- (2) Determinar el riesgo de lesión renal aguda (alto riesgo, pacientes ancianos, la deshidratación, los pacientes con enfermedad renal crónica y repetidas dosis de cisplatino).
- (3) Ajustar la dosis de cisplatino de acuerdo a la función renal del paciente.
- (4) Iniciar la hidratación (con solución salina) antes de cisplatino y mantener durante al menos 3 días después del tratamiento.
- (5) Esté pendiente de pérdida de electrolitos (por ejemplo, Mg) y reponer de acuerdo a valores séricos.
- (6) Evitar agentes nefrotóxicos concomitantes (AINE, aminoglucósidos, agentes de contraste, etc.)
- (7) Determinar la función renal después de 1 semana de tratamiento.
- (8) La amifostina puede ser considerado en pacientes con alto riesgo de lesión renal aguda
- (9) Considerar platinos más nuevos y menos nefrotóxicos tales como carboplatino y oxaliplatino.

### **Hipomagnesemia**

Hipomagnesemia es un efecto secundario bien conocido en pacientes sometidos a quimioterapia con regímenes que contienen cisplatino.

A pesar de que el magnesio es el segundo catión más común intracelular en el cuerpo humano (después de potasio), la falta de métodos para hacer mediciones precisas del estado de magnesio en diferentes compartimentos del cuerpo ha hecho que la investigación sea difícil. (16) En los últimos años se ha visto el aumento de la disponibilidad y el refinamiento de las técnicas, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear, hacen posible este tipo de estudios en una escala más grande. Estos estudios han puesto de manifiesto que el magnesio es un participante activo en numerosos procesos celulares, y se le atribuye comúnmente un papel como cofactor por cerca de 300 enzimas celulares, que participan en reacciones en relación con la energía celular y metabolismo que implica ATP, actividad de la bomba Na- K en el músculo, la actividad del canal de calcio, la estabilización de las estructuras de membrana, la traducción del ARNm, así como la transcripción y replicación del ADN. El magnesio extracelular participa en la regulación del tono del músculo liso y en la conducción nerviosa. (17)

La homeostasis del magnesio está estrechamente regulada por el riñón, dos tercios del magnesio sérico total se filtra en los glomérulos como parte de un proceso de filtración, reabsorción. En condiciones normales la reabsorción se lleva a cabo principalmente (cuantitativamente) ampliamente en la rama ascendente del asa de Henle (70 %) a través de un proceso pasivo que depende de la tensión transepitelial. Sólo 15 % del magnesio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal a través de un proceso activo transcelular. (18)

El diez por ciento se reabsorbe en los túbulos distales, pero ya que reabsorben el 70-80% de lo que se entrega al segmento, este segmento podría desempeñar un

papel importante en la determinación de la excreción final de magnesio urinario. Una serie de hormonas se han relacionado que estimulan la reabsorción renal de magnesio. Estas incluyen las hormonas esteroides, glucagón, calcitonina, vasopresina y hormona paratiroidea. (19)

Evidentemente cualquier fármaco que cause necrosis tubular en los sitios de reabsorción tubular de magnesio sería esperado que influya en la homeostasis del magnesio. El mecanismo exacto por el que el cisplatino causa hipomagnesemia no está claro, pero parece ser dependiente de la dosis acumulativa aplicada de cisplatino en lugar del número de dosis administradas. Ariceta et al. encontró, que la dosis acumulada mínima requerida para inducir hipomagnesemia era 300 mg / m<sup>2</sup> de cisplatino.

Estos resultados se basaron en los pacientes pediátricos, pero resultados similares se han demostrado en los adultos. En consecuencia, el porcentaje de pacientes que desarrollan hipomagnesemia en algún momento durante el tratamiento varía dependiendo del régimen de tratamiento utilizado. Schilsky et al. Retrospectivamente analizaron los electrolitos séricos en 44 pacientes que recibieron quimioterapia con cisplatino y se encontró que el 52% (23/44) de los pacientes desarrollaron hipomagnesemia (<1,4 meq / l) durante el tratamiento con dosis de 70 mg / m<sup>2</sup> en intervalos de tres semanas con una media de cuatro cursos. Buckley et al. evaluó a 50 pacientes que recibieron cisplatino en dosis de 50 mg / m<sup>2</sup> a intervalos de cuatro semanas. Ellos encontraron que la incidencia de la hipomagnesemia aumentó durante el tratamiento de 41% después del primer curso de la quimioterapia al 100% en los pacientes que recibieron seis ciclos de quimioterapia. Bell et al. evaluó prospectivamente 50 pacientes durante diferentes

regímenes de Cisplatino y encontraron que todos los pacientes tenían hipomagnesemia ( $<0,69$  mmol / l) después de 4 ciclos de quimioterapia. (20-5)

Después de las dosis de cisplatino, altas cantidades de magnesio se excreta en la orina a pesar incluso de hipomagnesemia grave. Mavichak et al. Encontraron que infusiones agudas de  $MgCl_2$  en ratas tratadas con cisplatino llevaron a significativamente mayor excreción urinaria de magnesio en comparación con las ratas de control.

Esto se ha demostrado en los seres humanos también. En un estudio aleatorizado entre diferentes regímenes de administración de suplementos de magnesio, Martin et al. Encontró que el grupo que recibió el magnesio la administración de suplementos de magnesio se presenta la excreción de la orina en cantidades iguales a lo que fue dado como la suplementación.

Es posible que parte de la disminución de magnesio en plasma podría ser debido a la hiperhidratación aplicada durante el tratamiento con cisplatino.

Infusión de solución salina disminuye la reabsorción proximal de magnesio y el uso de manitol puede aumentar la excreción de magnesio a 40 a 50% de lo que se filtra. Persistente aumento de la excreción de magnesio en presencia de hipomagnesemia severa sugiere sin embargo que la hipomagnesemia se debe a un defecto renal de la reabsorción de magnesio. La ubicación exacta de este defecto renal es todavía incierto.

La magnitud del problema hace hincapié en la importancia de una mayor investigación en este campo. Como se mencionó antes, la hipomagnesemia afecta a entre el 40-90% de los pacientes tratados con cisplatino.

El cisplatino induce hipomagnesemia a través de su toxicidad renal, posiblemente, por una lesión directa a los mecanismos de reabsorción de magnesio en la rama ascendente del asa de Henle, así como el túbulo distal. La hipomagnesemia es una complicación frecuente de la quimioterapia con cisplatino, que afecta hasta al 90 % de los pacientes si no se inician medidas correctoras. La importancia clínica de la hipomagnesemia sigue siendo controvertido. Los síntomas de hipomagnesemia son difíciles de distinguir de los síntomas relacionados con la enfermedad subyacente o el tratamiento con quimioterapia. Los estudios existentes sobre la forma de suplemento de magnesio durante el tratamiento con cisplatino se han centrado principalmente en el efecto sobre los valores séricos de magnesio. Este parámetro es pobre indicador de magnesio corporal. Se necesitan más estudios para determinar el efecto de la hipomagnesemia inducida por cisplatino en las reservas corporales intracelulares de magnesio y los riesgos relacionados con la hipomagnesemia.

## **MATERIALES Y MÉTODO**

### **Tipo de Estudio:**

Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y analítico.

### **Población de estudio:**

Se realizó un análisis retrospectivo, de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor de células germinales, hepatoblastoma y Hepatocarcinoma tratados con regímenes de quimioterapia basados en cisplatino en el periodo del 2005 al 2015 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Se realizó la búsqueda de los expedientes en el archivo clínico.

Se registraron las variables relacionadas con el paciente. Dentro de las variables relacionadas con el paciente se incluyeron clínicas, laboratorio, gabinete.

Se analizarán los resultados y se compararán con los reportados por la literatura.

### **Tamaño de la muestra:**

Se revisaron 59 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Meduloblastoma, Neuroblastoma, Hepatoblastoma, Hepatocarcinoma, tumores de células germinales y Osteosarcoma que estuvieron en tratamiento con quimioterapia a base de cisplatino en el periodo de enero del 2005 a enero del 2015.

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora diagnosticados de meduloblastoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma y tumores de células germinales tratados con cisplatino en el periodo del 2005 – 20015.
- Que no iniciaron tratamiento en otra institución.
- Que no hayan sido derivados a otra institución, que tengan valoraciones tanto de estudios de laboratorio y gabinete para poder medir toxicidad por cisplatino.

### **Criterios de Exclusión y Eliminación**

- Se excluyeron los expedientes con información clínica, patológica o de laboratorio incompleta.
- Niños diagnosticados de meduloblastoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma y tumores de células germinales que no hayan recibido como parte de tratamiento cisplatino.
- Niños que no tengan valoración tanto de laboratorio ni por estudios de gabinete para evaluar toxicidad por cisplatino.

- Pacientes referidos de otras instituciones con tratamientos ya iniciados.

**Recolección de la Información:**

La información será recolectada mediante un formato de hoja de recolección de datos, en formato de Excel.

**DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

**Tipo de estudio:** Transversal

**Sitio de Estudio:** Hospital Infantil del Estado de Sonora

**Sujetos de Estudio:** Pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora diagnosticados de meduloblastoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, osteosarcoma y tumores de células germinales tratados con cisplatino en el periodo del 2005 – 20015

**Material:** Expedientes clínicos médicos.

**ANÁLISIS DE DATOS**

Se obtuvo del archivo clínico expedientes de cada paciente con el propósito de su revisión.

Se revisaron variables como género, edad al momento del inicio de tratamiento, dosis de medicamento.

La información obtenida del expediente clínico de los casos de estudio, se recopiló en una hoja de cálculo de Excel y se exportó para su análisis a un paquete estadístico.

Se realizó estadística descriptiva para cada variable; y para estudiar asociaciones y correlaciones entre variables se utilizará tablas de contingencia, análisis de varianza para un factor y regresión logística.

Las tablas de contingencia se pueden analizar muestras pequeñas y con tablas 2x2, usando la prueba exacta de Fisher, en cualquier otro caso se usará la prueba de Chi cuadrada de Pearson.

Para el caso de que hubiera dependencia entre las variables estudiadas ( $p < 0.05$ ), se complementará el análisis de las tablas de contingencia, buscando como se asocian las dos variables usando análisis de correspondencia.

## **MÉTODOS MATEMÁTICOS PARA ANALISIS DE DATOS**

- Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para comparar proporciones entre dos o más grupos.
- T de Student, para comparar promedios entre dos grupos.
- Coeficiente de correlación. Para determinar el grado de asociación entre dos variables.

- Tablas de sobrevivencia. Para poder pronosticar esperanza de vida.

## **RECURSOS**

- Humanos
- Físicos
- Expedientes Clínicos del Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- Programas de cálculo.

## **FINANCIAMIENTO**

### **Costo de Investigación**

\$ 550.00 aproximadamente.

## **PATROCINADORES**

Ninguno

## **ASPECTOS ETICOS**

Se pedirá autorización a la dirección de enseñanza e Investigación de Hospital Infantil del Estado de Sonora para la revisión de expedientes clínicos, mismos que se utilizarán para conocimiento científico, política clínica sanitaria y para futuras líneas de investigación.

## AUTORIZACIÓN

De los Jefes de Servicio o Departamento que en alguna forma participan en el desarrollo de la investigación.

## RESULTADOS

Se estudiaron 59 casos cumplieron criterios de inclusión 32 pacientes los cuales, tenían un rango de edad de 0 a 17 años cumplidos con una media de  $9.19 \pm 5.16$ , así mismo el peso de 7 a 84 kg con media de  $33.41 \text{ kg} \pm 20.98$  y una superficie corporal de entre 0.37 a 1.95 media de  $1.06 \pm 0.46$ . Tabla 1

**Tabla 1. Media, desviación estándar y rango de las variables edad, peso y superficie corporal en los pacientes con tumores sólidos tratados con cisplatino. HIES 2016**

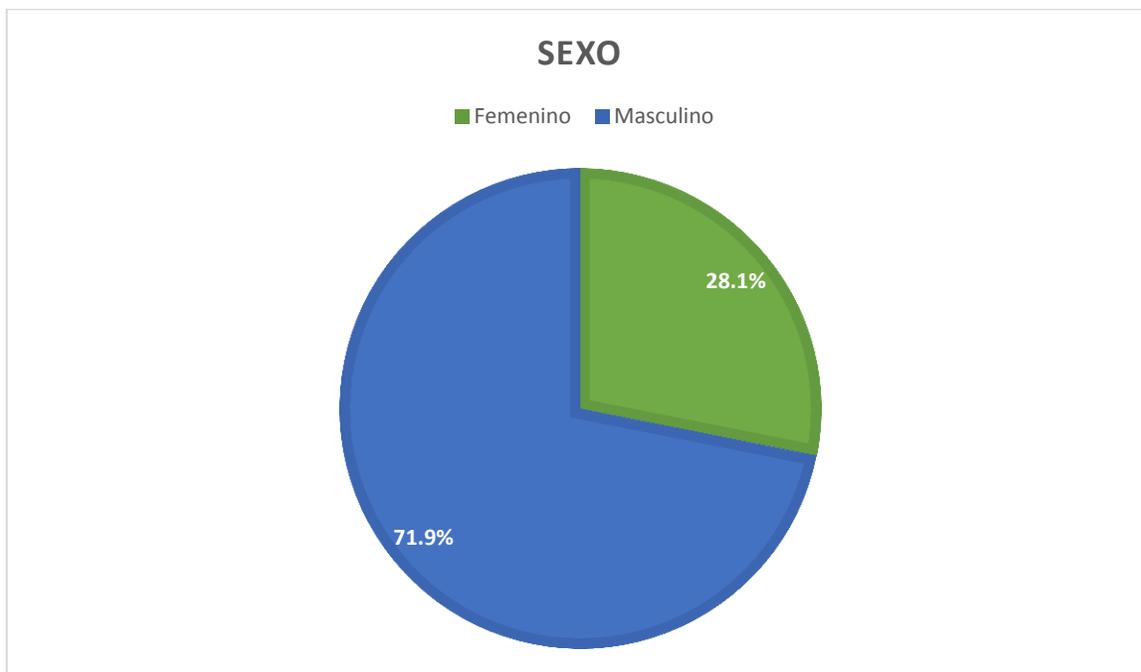
<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>D.E</b>	<b>Rango</b>
<b><i>Edad</i></b>	9.19	5.16	0 - 17
<b><i>Peso</i></b>	33.41	20.98	7.0 - 84.0
<b><i>Superficie corporal</i></b>	1.06	0.46	0.37 - 1.95

Los diagnósticos incluidos fueron 10 (31.3%); Meduloblastoma, 10 (31.3%) Osteosarcoma, 4 (12.5%) Tumores Germinales, 4 (12.5%) Neuroblastoma, 3 (9.4%) Hepatoblastoma, y 1 (3.1%) Hepatocarcinoma., como lo muestra la tabla 2.

**Tabla 2. Neoplasias malignas en pacientes tratados con cisplatino. HIES 2016**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><i>Neoplasia maligna</i></b>		
Meduloblastoma	10	31.3
Osteosarcoma	10	31.3
Germinal	4	12.5
Neuroblastoma	4	12.5
Hepatoblastoma	3	9.4
Hepatocarcinoma	1	3.1

**Gráfica 1. Frecuencia de pacientes tratados con cisplatino en base al sexo. HIES 2016**



La frecuencia de presentación distribuyó a los casos de acuerdo a sexo masculino con 23 (71.8 %), y 9 (28.2%) del sexo femenino con una relación de (2.5:1.0)

**Tabla 3. Número de ciclos de quimioterapia con cisplatino administrados.**

**HIES 2016**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Ciclos</b>		
Uno	5	15.6
Dos	3	9.4
Tres	9	28.1
Cuatro	8	25.0
Cinco	3	9.4
Seis	2	6.3
Siete	1	3.1
Once	1	3.1

La mayoría de los pacientes tuvieron un total de 3 ciclos de quimioterapia con cisplatino. Con una mediana de 5 ciclos.

**Tabla 4. Uso de aminoglucósidos mientras el tratamiento de quimioterapia con cisplatino. HIES 2016**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Aminoglucósidos</b>		
Positivo	13	40.6
Negativo	15	46.9
Sin dato	4	12.5

Encontramos que durante el tratamiento de quimioterapia 13 pacientes tuvieron antecedente de haber recibido antibióticos del tipo aminoglucósidos, por infecciones agregadas durante el tratamiento.

**Tabla 5. Uso de Bleomicina durante el tratamiento de quimioterapia con cisplatino. HIES 2016**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b><i>Bleomicina</i></b>		
Positivo	5	15.6
Negativo	26	81.3
Sin dato	1	3.1

Durante el tratamiento con cisplatino solo 5 pacientes tuvieron aunado tratamiento con Bleomicina.

**Tabla 6. Evaluación de toxicidad renal en los pacientes tratados con CDDP. HIES 2016**

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>D.E.</b>	<b>Rango</b>
<b>Urea</b>	32	24.06	13.259	5 – 62
<b>Urea 1</b>	32	22.34	10.294	7 – 49
<b>Urea 2</b>	27	27.02	13.808	1 – 54
<b>Creatinina</b>	32	.53	0.250	0.2 - 1.3
<b>Creatinina 1</b>	32	.53	0.293	0.2 - 1.6
<b>Creatinina 2</b>	28	.61	0.417	0.1 - 2.3
<b>Depuración creatinina</b>	25	105.9	43.93	35.0 - 200.0
<b>Depuración creatinina 1</b>	21	95.4	50.93	26.23 - 204.9
<b>Depuración creatinina 2</b>	15	106.3	55.46	48.89 - 261.8
<b>Depuración creatinina 3</b>	5	89.3	44.72	45.78 - 160.3
<b>Magnesio</b>	31	1.82	0.37	0.7 - 2.6
<b>Magnesio 1</b>	30	1.73	0.38	0.9 - 2.8
<b>Magnesio 2</b>	21	1.69	0.28	1.2 - 2.2

Los pacientes evaluados bioquímicamente presentaron aumento en los valores de urea en la última medición con respecto a la basal, así mismo en los valores de creatinina, los niveles de depuración de creatinina fueron más bajos en la última medición, presentando de igual manera una disminución de los niveles de magnesio sérico.

**Tabla 7. Valores de p\* cuando se compara los valores promedio los niveles de magnesio basal y de seguimiento en los pacientes tratados con CDDP**

	<b>Magnesio 1</b>	<b>Magnesio 2</b>
<b>Magnesio basal</b>	.195	.165
<b>Magnesio 1</b>		.468

\*=Prueba de t para muestras relacionadas

Al momento de comparar los valores promedio de magnesio basal y de seguimiento encontramos un valor de  $p=0.195$  basal con respecto a la primer medición de magnesio y de  $p=0.165$  con respecto a la segunda medición. Los cuales son no significativos.

**Tabla 8. Valores de p\* cuando se compara los valores promedio los niveles de urea basal y de seguimiento en los pacientes tratados con CDDP**

	<b>Urea 1</b>	<b>Urea 2</b>
<b>Urea basal</b>	.571	.402
<b>Urea 1</b>		.113

\*=Prueba de t para muestras relacionadas

Se compararon los valores promedio de urea basal con respecto a la de seguimiento, encontrando valores no significativos con valores de  $p = >0.05$ .

**Tabla 9. Valores de p\* cuando se compara los valores promedio los niveles de creatinina basal y de seguimiento en los pacientes tratados con CDDP**

	<b>Creatinina 1</b>	<b>Creatinina 2</b>
<b>Creatinina basal</b>	.972	.290
<b>Creatinina 1</b>		.312

\*=Prueba de t para muestras relacionadas

Al medir y comparar el promedio de los valores de creatinina basal, con respecto al seguimiento de igual forma encontramos valores no significativos con  $p = > 0.05$ .

**Tabla 10. Valores de p\* cuando se compara los valores promedio los niveles de depuración de creatinina basal\*\* y de seguimiento en los pacientes tratados con CDDP**

	<b>Depuración de creatinina 1</b>	<b>Depuración de creatinina 2</b>
<b>Depuración de creatinina</b>	.945	.793
<b>Depuración de creatinina 1</b>		.932

\*=Prueba de t para muestras relacionadas; \*\*=Comparación de depuración de creatinina 2 vs. Depuración creatinina 3 (n=5) no se puede evaluar eficientemente porque el tamaño de muestra.

Se compararon los valores promedio de depuración de creatinina basal con respecto a la de seguimiento, encontrando valores no significativos con valores de  $p = > 0.05$ .

**Tabla 11. Frecuencia de valoraciones Audiométricas en pacientes tratados con cisplatino.**

	n	%
<b>Con Valoración Audiométrica</b>	13	40.6
<b>Sin Valoración Audiométrica</b>	19	59.4

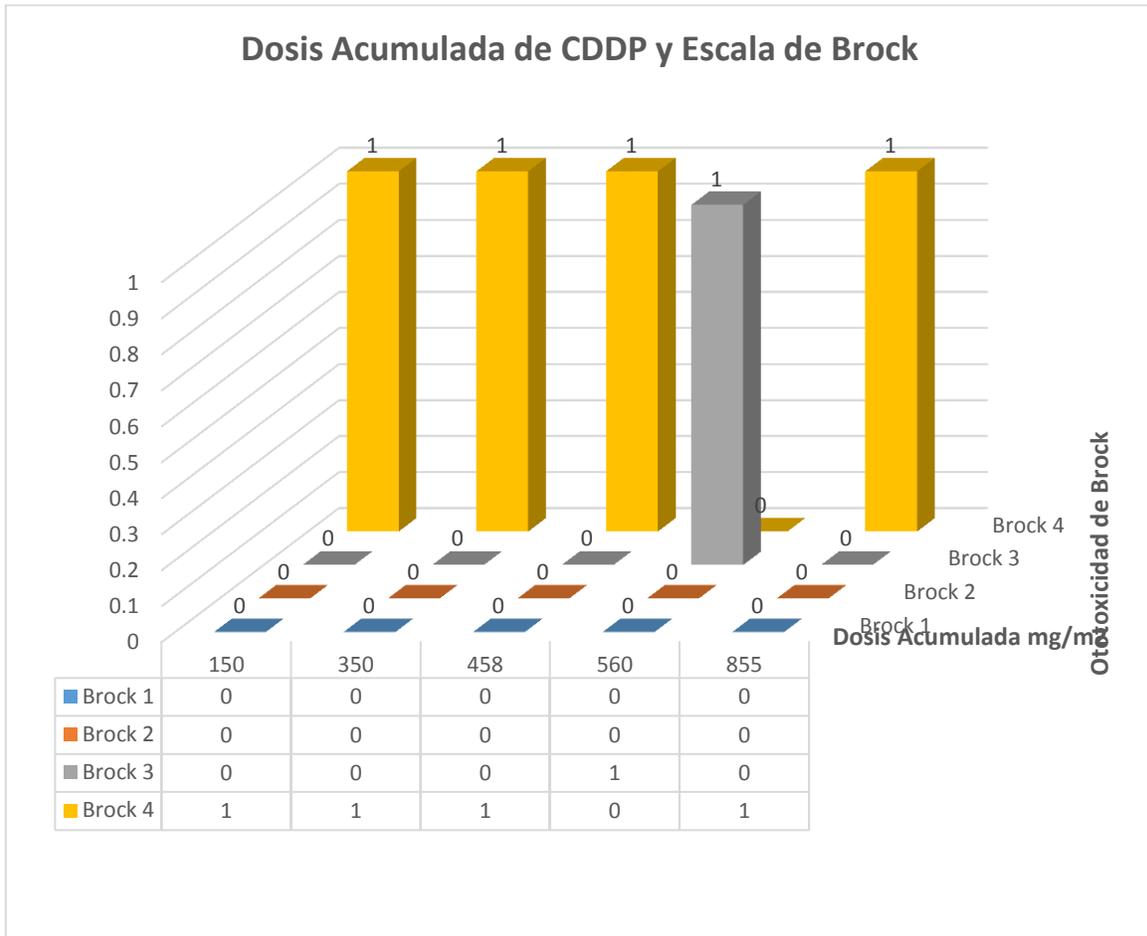
De los 32 pacientes incluidos en el estudio encontramos que solo 13 (40.6%) pacientes fueron valorados audiológicamente con audiometría durante el tratamiento con cisplatino, mientras que 19 (59.4%) pacientes nunca tuvieron una valoración audiológica. De los pacientes que tuvieron valoración, solo 1 (3.1%) tuvo una segunda valoración durante el tratamiento.

**Tabla 12. Resultados de audiometría en los pacientes tratados con cisplatino.**

	n	%
<b>Audiometría Normal</b>	8	61.5
<b>Audiometría Anormal</b>	5	38.5

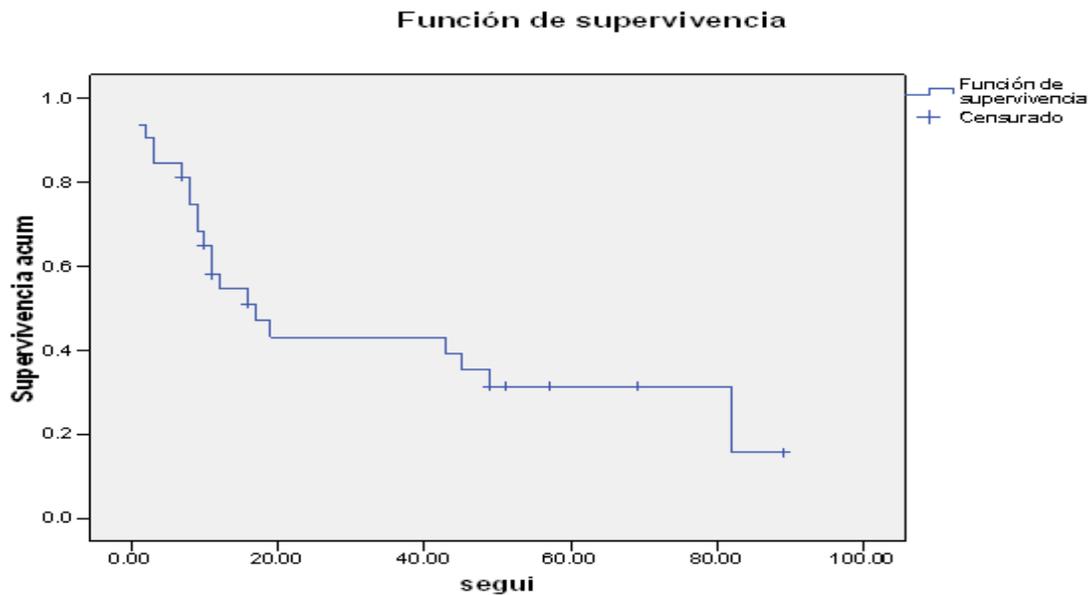
De los 13 pacientes a los que se les realizó audiometría durante el tratamiento con cisplatino encontramos que 5 (38.5%) pacientes presentaron audiometría anormal en algún momento del tratamiento, mientras que 8 (61.5%) pacientes tuvieron audiometría normal, cabe destacar que el paciente que tuvo una segunda audiometría durante el tratamiento esta fue anormal.

**Gráfica 2. Dosis Acumulada de Cisplatino y Escala de Brock**



Encontramos de 5 pacientes con audiometría anormal que 4 presentaron ototoxicidad grado 4 según la escala de Brock a dosis superiores de 150mg/m<sup>2</sup> de cisplatino.

**Gráfica 3. Estimación de sobrevida Kaplan – Meier en pacientes con tumores sólidos tratados con cisplatino.**



**Mediana del tiempo de supervivencia**

Mediana			
		Intervalo de confianza al 95%	
Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
17.000	4.899	7.398	26.602

a La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

De acuerdo a la curva de sobrevida de Kaplan – Meier se demostró una mediana de supervivencia a 5 años de 17 meses.

**Tabla 6. Estado Actual de los pacientes con tumores sólidos tratados con cisplatino, incluidos en el estudio.**

Variable	N	%
<b>Estado actual</b>		
<b>Muerto por actividad tumoral</b>	15	46.9
<b>Muerto por toxicidad</b>	6	18.8
<b>Remisión de la enfermedad</b>	5	15.6
<b>Curado</b>	4	12.5
<b>Vivo con actividad tumoral</b>	2	6.3

En base al estado actual de los pacientes 15 (46.9%) fallecieron por actividad tumoral, 6 (18.8%) de los pacientes fallecieron por toxicidad a cisplatino, 5 (15.6%) se encuentran en remisión de la enfermedad, 4 (12.5%) se encuentran curados y 2 pacientes (6.3%) se encuentran vivos pero aun con actividad tumoral.

## DISCUSIÓN

La toxicidad por cisplatino ha sido ampliamente evaluada sin embargo es poca la información disponible sobre su existencia en edad pediátrica, y prácticamente los datos que existen son extrapolados de la población adulta. Tras analizar los mecanismos fisiopatológicos, por los cuales el cisplatino produce toxicidad ya sea a nivel renal, auditivo, neurológico y hematológico se deduce que cualquier paciente expuesto a cisplatino estaría en riesgo de desarrollar algún grado de toxicidad.

En este estudio evaluamos una población pediátrica con diferentes tipos de tumores sólidos en los cuales la base del tratamiento quimioterápico era cisplatino. Encontramos que los pacientes presentaron alteraciones tanto bioquímicas, como óticas, dentro de las que destacan incremento de la urea comparado a la basal (Mediana de 24.06) y al seguimiento en una segunda toma (Mediana de 27.02). Disminución de la depuración de creatinina comparado a la basal (Mediana de 105.9 mg/m<sup>2</sup>/1.73) y al seguimiento en una tercera toma (Mediana de 89.3 mg/m<sup>2</sup>/1.73). Incremento de la creatinina sérica comparado a la basal (Mediana de 0.53) y al seguimiento en una segunda toma (Mediana de 0.61). Disminución de los

niveles séricos de Magnesio comparado al basal (Mediana de 1.82) y al seguimiento en una segunda toma (Mediana de 1.69).

Muy pocos de nuestros pacientes fueron evaluados audiológicamente antes, durante o después del tratamiento. Solo 13 pacientes fueron evaluados en los cuales 5 ya presentaban un grado importante de hipoacusia evaluada con escala de Brock grado 4 en su gran mayoría. Quizá esto se deba a lo descrito por Hawkins donde se reporta una mayor susceptibilidad al daño de las células ciliadas internas y el órgano de Corti al efecto de la quimioterapia por cisplatino (33).

Cuando la función auditiva se pierde o disminuye la calidad de vida del paciente se ve afectada, los pacientes de nuestro estudio se encuentran en un estado crítico de desarrollo en el que la hipoacusia puede afectar de manera negativa el desarrollo del lenguaje y el rendimiento escolar, condición social y emocional.

Las emisiones otoacústicas, audiometría, así como una valoración por el servicio de audiología y otorrinolaringología antes de iniciar tratamiento, durante y al finalizarlo deberían ser utilizados para prevenir de manera oportuna y precoz el daño audiológico.

La prevalencia global de toxicidad de esta población fue de 84.3% en cualquier grado tanto a nivel renal, auditivo, hidroelectrolítico, siendo la principal a nivel renal con disminución de la depuración de creatinina. Este valor refleja un porcentaje mayor al reportado en la literatura médica en los pacientes adultos. (33)

Los pacientes evaluados bioquímicamente presentaron aumento en los valores de urea depuración de creatinina, magnesio, sin cambios significativos entre cada

determinación durante su tratamiento. Lo cual concuerda con lo descrito por Skinner et al. (34)

En contexto a lo anterior encontramos que los pacientes estudiados presentaron de manera más precoz daño ótico lo cual se pudo ver en la primer evaluación por audiometría.

La mayor parte de los pacientes recibieron entre 3 y 4 ciclos de quimioterapia a base de CDDP (intervalo de 1 a 11 ciclos). Encontrando que en 40.6% tienen antecedente de haber recibido aminoglucósidos en algún momento del tratamiento, lo que pudo haber contribuido a la toxicidad tanto renal como auditiva. Existen aproximadamente 200 fármacos clasificados como ototóxico. En 1945 Hishaw y Felman describieron la hipoacusia secundaria a aminoglucósidos en pacientes con tuberculosis, encontrando que el daño es permanente al igual que en cisplatino. Por lo que hay que tener presente que los antibióticos de tipo aminoglucósidos puede potenciar el daño ototóxico en los pacientes que reciben de manera aunada tratamiento con cisplatino.

La media de edad fue de 9.1 años  $\pm$  5.16, en su mayoría pacientes con diagnóstico de Osteosarcoma y Meduloblastoma. Los pacientes con Osteosarcoma fueron los pacientes con mayor toxicidad ya que de la totalidad 70% fueron evaluados audiológicamente y el 50% tuvieron alteraciones toxicidad grado 4 de acuerdo a escala de Brock; así mismo fueron los pacientes que presentaron mayor disminución en los niveles de depuración de creatinina, sin embargo cabe destacar que fueron los pacientes que tuvieron más ciclos de quimioterapia y por tanto mayor dosis acumulada de cisplatino. En la dosis

acumulada de cisplatino con ototoxicidad esta se acentuó cuando existió una cantidad de 150mg/m<sup>2</sup>, la dosis acumulada de cisplatino en publicaciones médicas se ha descrito que es proporcional a la dosis acumulada en mg/m<sup>2</sup> e identifican que a dosis acumuladas de 400mg/m<sup>2</sup> comienza a manifestarse, sin embargo en nuestro estudio la toxicidad comenzó a manifestarse más tempranamente (36). La Dra Brock revisó retrospectivamente a 30 pacientes, 25 con diagnóstico de neuroblastoma, 3 con diagnóstico de hepatoblastoma y 2 pacientes con diagnóstico de tumor de células germinales. El cisplatino se dosificó a 100mg/m<sup>2</sup> cada 3-4 semanas, la mediana para los ciclos de quimioterapia fue 6, la mediana de la dosis acumulada fue 400mg/m<sup>2</sup>. Reporta solo 10 sujetos con hipoacusia. (37)

En la literatura no se mencionan medicamentos que funcionen como otoprotector con el nivel de evidencia suficiente, el más estudiado es el Ginkgo-biloba, en el cual se concluye que no hay evidencia clínica suficiente para poder recomendarlo, por ello la evaluación audiológica de estos pacientes durante el tratamiento quimioterapéutico, es indispensable para delimitar el daño en etapas tempranas. (38).

Teniendo en cuenta que la eliminación del CDDP es en su mayoría renal, es por ello que uno de los órganos más afectados es el riñón, el epitelio del túbulo proximal es uno de los segmentos más comprometidos, sin embargo también puede haber lesión glomerular, se cree que las altas concentraciones que el cisplatino alcanza en el epitelio tubular serían los responsables del efecto tóxico.

La primer manifestación es hipomagnesemia y posteriormente elevación de azoados e incremento de la creatinina sérica.

Todo paciente en tratamiento con cisplatino deberá ser evaluado antes de iniciar tratamiento quimioterápico con pruebas de función renal, depuración de creatinina en orina de 24 horas, electrolitos séricos completos, así como valoración por audiología y realización de audiometría, se ser posible realizar emisiones otoacústicas. Esta evaluación deberá realizarse antes de la aplicación de cada ciclo de quimioterapia y al finalizar esta.

Finalmente la sobrevida de Kaplan – Meier en los casos estudiados demostró una supervivencia a 5 años una media de 17 meses en general para los pacientes con tumores sólidos a los cuales se les administró cisplatino como parte de la quimioterapia como parte de tratamiento.

## CONCLUSIONES

- La toxicidad global por cisplatino en los pacientes oncológicos con tumores sólidos tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora fue del 84.3%.
- Se encontró una mortalidad del 65.7% de los pacientes incluidos en el estudio los cuales 46.9% fallecieron por actividad tumoral, mientras que 18.8% fallecieron por toxicidad secundaria al tratamiento con cisplatino.
- La sobrevida global fue de 17 meses.
- El principal problema de toxicidad encontrado fue ototoxicidad grave, posteriormente hipomagnesemia y disminución de la depuración de creatinina.
- Los pacientes que desarrollaron toxicidad fueron pacientes que recibieron mayor número de ciclos de quimioterapia y una dosis acumulada mayor de cisplatino que aquellos pacientes que no mostraron toxicidad.
- La audiometría y las emisiones otoacústicas son un estudio versátil y práctico el cual puede ser utilizado para identificar en etapas tempranas el daño audiológico.
- La determinación de depuración de creatinina en orina de 24 horas así como la determinación de electrolitos séricos completos son estudios que se deben realizar en los pacientes que van a recibir cisplatino, así mismo se debe realizar antes de iniciar el tratamiento, antes de cada ciclo y al finalizar tratamiento. Para de esta manera poder identificar datos de alarma ante toxicidad y evitar un daño renal irreversible.

- El cisplatino es un medicamento altamente eficaz contra algunas neoplasias; es indispensable pensar en las secuelas que este puede dejar en los pacientes oncológicos. La instauración de un programa de valoración tanto audiológica, como renal, en pacientes pediátricos es indispensable en nuestra institución para determinación temprana de daño audiológico, renal y así mismo evitar secuelas tanto a corto como a largo plazo.
- Ningún paciente tuvo una evaluación de manera sistemática antes de iniciar tratamiento, durante tratamiento ni al finalizarlo.
- Encontramos que 40.6% de los pacientes tuvieron tratamiento concomitante con aminoglucósido por lo que el deterioro renal y audiológico no se debe atribuir solamente al uso de cisplatino.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Go RS and Adjei AA, "Review of the Comparative Pharmacology and Clinical Activity of Cisplatin and Carboplatin," *J Clin Oncol*, 1999, 17(1):409-22. [PubMed [10458260](#)]
- 2.-Dupuis LL, Boodhan S, Sung L, "Guideline for the Classification of the Acute Emetogenic Potential of Antineoplastic Medication in Pediatric Cancer Patients," *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(2):191-8. [PubMed [21465637](#)]
- 3.- Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al, *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children*, 5th ed. Philadelphia, PA: American College of Physicians; 2007, p 97, 170.
- 4.- Brock PR, Knight KR, Freyer DR, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2408-2417. [PubMed 22547603 ]
- 5.-Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E, et al, "Recombinant Human Erythropoietin Treatment in Cisplatin-Associated Anemia: A Randomized, Double-Blind Trial With Placebo," *J Clin Oncol*, 1994, 12(5):1058-62. [PubMed [8164030](#)]
- 6.-US Department of Health and Human Services; Centers for Disease Control and Prevention; National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in the healthcare settings 2014. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>. Updated September 2014. Accessed September 15, 2014.
- 7.- M. Schetz, J. Dasta, S. Goldstein, and T. Golper, "Drug-induced acute kidney injury," *Current Opinion in Critical Care*, vol. 11, no. 6, pp. 555–565, 2005.
- 8.-Cushing B, Giller R, Cullen JW, et al, "Randomized Comparison of Combination Chemotherapy With Etoposide, Bleomycin, and Either High-Dose or Standard-Dose Cisplatin in Children and Adolescents With High-Risk Malignant Germ Cell Tumors: A Pediatric Intergroup Study -- Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882," *J Clin Oncol*, 2004, 22(13):2691-700. [PubMed [15226336](#)]
- 9.- Daugaard G, Abildgaard U, Holstein-Rathlou N.-H, Leyssac PP, Amtorp O and Dikhoff TG. Acute effect of cisplatin on renal hemodynamics and tubular function in dog kidneys. *Renal Physiol* 1986; 9: 308–16.

- 10.- Pourrat X, Antier D, Crenn I, et al. A prescription and administration error of cisplatin: a case report. *Pharm World Sci* 2004 Apr; 26 (2): 64-5
- 11.- Brivet F, Pavlovitch JM, Gouyette A, et al. Inefficiency of early prophylactic hemodialysis in cis-platinum overdose. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18 (2): 183-4
- 12.-Reece PA, Stafford I, Abbott RL, et al, "Two- Versus 24-Hour Infusion of Cisplatin: Pharmacokinetic Considerations," *J Clin Oncol*, 1989, 7(2):270-5. [PubMed [2536803](#)]
- 13.-Costello MA, Dominick C, and Clerico A, "A Pilot Study of 5-Day Continuous Infusion of High-Dose Cisplatin and Pulsed Etoposide in Childhood Solid Tumors," *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1988, 10:103-8.
- 14.-Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al, "2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology," *J Clin Oncol*, 2002, 20(12):2895-903. [PubMed [12065567](#)]
15. Doboyan DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J and Weiner MW. Mechanism of cis-Platinum Nephrotoxicity: II. Morphologic Observations. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 213: 551–556.
- 16.- Cheng AG, Cunningham LL, Rubel EW: Hair cell death in the avian basilar papilla: Characterization of the in vitro model and caspase activation. *J Assoc Res Otolaryngol* 4:91-105, 2003
- 17.- Reed E. Cisplatin, carboplatin and oxaliplatin. In: Chabner B, Longo D, editors. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 332-43
- 18.-Fernandes DD, Louzada ML, Souza CA, Matzinger F. Acute aortic thrombosis in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Curr Oncol*. 2011;18(2):e97-e100.[PubMed [21505594](#)]
- 19.-Kintzel PE and Dorr RT, "Anticancer Drug Renal Toxicity and Elimination: Dosing Guidelines for Altered Renal Function," *Cancer Treat Rev*, 1995, 21(1):33-64.[PubMed [7859226](#)]
- 20.-Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence

academic and social development. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8588-8596. [PubMed [16314621](#)]

21.- Kushner BH, LaQuaglia MP, Bonilla MA, et al, "Highly Effective Induction Therapy for Stage 4 Neuroblastoma in Children Over 1 Year of Age," *J Clin Oncol*, 1994, 12(12):2607-13. [PubMed [7527454](#) ]

22.-Landier W, Knight K, Wong FL, et al. Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):527-534. [PubMed [24419114](#)]

23.-Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al, "Phase III Study of Craniospinal Radiation Therapy Followed by Adjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma," *J Clin Oncol*, 2006, 24(25):4202-8. [PubMed [16943538](#)]

24.-Ratain MJ, Cox NJ, Henderson TO. Challenges in interpreting the evidence for genetic predictors of ototoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(6):631-635. [PubMed [24241639](#)]

25.-Rothmann SA and Weick JK, "Cisplatin Toxicity for Erythroid Precursors," *N Engl J Med*, 1981, 304(6):360. [PubMed [7192364](#)]

26.-Schilsky RL and Anderson T, "Hypomagnesemia and Renal Magnesium Wasting in Patients Receiving Cisplatin," *Ann Intern Med*, 1979, 90(6):929-31. [PubMed [375794](#)]

27.-Shlebak AA, Clark PI, Green JA. Hypersensitivity and cross-reactivity to cisplatin and analogues. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1995;35(4):349-351. [PubMed [7828281](#)]

28.-Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(8):709-716. [PubMed [16082282](#) ]

29.-Yoshida T, Niho S, Toda M, et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(4):346-354. [PubMed [24503028](#)]

30.- Elin RJ. Overview of problems in the assessment of magnesium status In: Altura BM, Durlach J and Seelig M (Eds). *Magnesium in cellular processes and medicine* 67–76. Karger, Basel, 1987.

31. Mavichak V, Wong NLM, Quamme GA, Magil AB, Sutton RAL and Dirks JH. Studies on the pathogenesis of cisplatin-induced hypomagnesemia in rats. *Kid Int* 1985; 28: 914–921.

- 32.- Schiller JH, Rozental J, Tutsch KD, et al. Inadvertent administration of 480 mg/m<sup>2</sup> of cisplatin. *Am J Med* 1989 May; 86 (5): 624-5
- 33.- De Jongh Fe, Van den Bent MJ, et al. Weekly high dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer* 2003; 52;13-18.
- 34.- Seo JW, et al. Magnesium metabolism. *Electrolyte and Blood Pressure* 2008; 6:86-95.
- 35.- Comroe JH. Pay dirt. The story of streptomycin. Part II. Felman and Hinshaw. *Am rev respire.* 1978 May;117 (5), 957-968.
- 36.- Stura M. Effects of High-dose cisplatin on auditory function in children. *Minerva pediatri* 1986, Nov 30:38 (2); 1069-1074.
- 37.- Brock PR, et al. Cisplatin therapy in infants; short and long-term morbidity, *Br J Cancer Suppl.*1992 Aug: 18 S 36-40.
- 38.- Hilton MP et al. Ginkgo-Biloba for tinnitus (review). *The Cochrane collaboration.* 2013.

## REFERENCIA

1.- Datos del Alumno	
Autor	Dra. Leticia Georgina Esparza Báez
Teléfono	6677513616
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Número de Cuenta	511227011
2.- Datos del Director	Dr. Homero Rendón García
3.- Datos de la Tesis	
Título	EVALUACIÓN DE TOXICIDAD POR CISPLATINO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES SÓLIDOS. ESTUDIO RETROSPECTIVO EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
Número de páginas	52