



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“NEFROTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA: OXAZAFOSFORINAS  
(FOSFAMIDA Y CICLOFOSFAMIDA) EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
SUBESPECIALISTA EN:

**NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA

**DRA. XIMENA CORTES NUÑEZ**

TUTOR DE TESIS

**DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS**

CO TUTOR

**DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH**

CO-TUTOR



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.

"NEFROTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA: OXAZAFOSFORINAS  
(IFOSFAMIDA Y CICLOFOSFAMIDA) EN PACIENTES  
ONCOLÓGICOS"

DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR.  
Director de Enseñanza.

Dr. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado.



DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH  
Profesor Titular de la Especialidad en Nefrología.



DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS  
Tutor de Tesis.



DR. SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE  
Co Tutor



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO  
Co Tutor

Ciudad de México a 15 de Marzo del 2018

**DR. SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE**

CO- TUTOR

**DRA LILIANA VELASCO HIDALGO**

**CIUDAD DE MÉXICO 2018**

**DR. JOSE NICOLÁS REYNÉS MANZUR**

Director de Enseñanza

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**

Jefe del Departamento de Pre y Posgrado

# ÍNDICE

Capítulo	Tema	Página
I	Resumen.....	5
II	Título.....	5
III	Marco Teórico.....	6
IV	Planteamiento del problema.....	15
V	Justificación.....	16
VI	Objetivos.....	16
	Objetivo general.....	16
	Objetivos específicos.....	16
VII	Metodología.....	16
	• Diseño del estudio.....	16
	• Población objetivo.....	17
	• Población elegible.....	17
	• Criterios de inclusión.....	17
	• Criterios de exclusión.....	17
	• Descripción del estudio.....	17
	• Variables.....	18
	• Definiciones operacionales.....	20
	• Tamaños de la muestra.....	20
	• Análisis estadístico.....	21
	• Factibilidad.....	21
	• Presupuesto.....	21
	• Cronograma de actividades.....	21
	• Consideraciones éticas.....	22
	• Formato de recolección de datos.....	22
VIII	Resultados.....	23
IX	Discusión.....	25
X	Conclusiones.....	26
XI	Bibliografía.....	27

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Los pacientes con cáncer requieren una evaluación frecuente de la función renal para asegurar una dosificación adecuada de los agentes quimioterapéuticos y para monitorear las terapias en curso para evidenciar la nefrotoxicidad inducida por fármacos que es una causa importante de lesión renal entre los pacientes de cáncer tratados con agentes quimioterapéuticos convencionales, terapias dirigidas e inmunoterapias. Estos fármacos pueden promover la lesión renal a través de una variedad de mecanismos que pueden afectar a los glomérulos, segmentos tubulares, intersticio, y / o microvasculatura renal. **OBJETIVO GENERAL:** Describir el daño renal por citostáticos: Ifosfamida y Ciclofosfamida en pacientes con Sarcoma de Ewing del Instituto Nacional de Pediatría. **MATERIAL Y MÉTODOS:** TIPO DE ESTUDIO: Observacional, Descriptivo, retrospectivo y transversal. **CRITERIOS DE SELECCIÓN:** Criterios de inclusión: 1. Pacientes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de cáncer corroborado histológicamente en el hospital. 2. Ambos sexos. Criterios de exclusión: 1. Pacientes con enfermedad renal previa al inicio de quimioterapia. 3. Pacientes con radioterapia en lecho renal y en pelvis. 4. Pacientes con malformaciones genitourinarias. 5. Pacientes en tratamiento con otros medicamentos nefrotóxicos en los últimos 3 meses. **RESULTADOS:** La edad de nuestros pacientes tuvo como mediana la presentación a los 11 años. El peso máximo que presentaron fue de 63 kg y el mínimo de 36 kg. Los niveles de potasio encontrados alcanzaron un máximo de 4.3 y mínimo de 2.3. La mediana de la creatinina fue de 0.16 y solo un paciente presentó elevación de la creatinina hasta 0.9. Los niveles de bicarbonato mínimos fueron de 17.5 y máximos de 29.6. En cuanto a las variables categóricas se encontró que la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino 71.4 %. Encontramos hematuria con una frecuencia de 28% y proteinuria en un 17.9 %. La glucosuria fue negativa en todos los pacientes. Hubo hipokalemia en 3 pacientes, acidosis metabólica en 2 y alcalosis metabólica en 2 pacientes. **DISCUSIÓN:** Llama la atención la frecuencia elevada de hematuria y proteinuria, generalmente transitorias, que hubo alteraciones hidroelectrolíticas como hipokalemia, trastornos del equilibrio ácido-base y un paciente con insuficiencia renal moderada. No fue posible estudiar completamente la función renal tubular debido a que muchos paciente no tenían gasometría, electrolitos séricos y aquellos con alteraciones no se hizo un estudio completo. La creatinina sérica se encontró únicamente elevada en unos de nuestros pacientes quien actualmente se encuentra en seguimiento por nefrología. **CONCLUSIONES:** Sólo un paciente presento insuficiencia renal secundaria a quimioterapia con Ifosfamida y Ciclofosfamida. Un 36% de los pacientes presento hematuria, no se investigaron las características de la misma y se vio que esta desapareció con el

tiempo. Tres pacientes presentaron hipokalemia encontrándose el mínimo en 2.3 meq/Litro, la cual desapareció en 1 mes. Sólo 2 pacientes presentaron acidosis metabólica.

De acuerdo a los resultados de este estudio se sugiere implementar un protocolo prospectivo para el seguimiento de los niños que reciben este tipo de quimioterapia que consiste en: examen general de orina, química sanguínea, electrolitos séricos completos, gasometría venosa las cuales se sugieren previo al inicio de cada ciclo quimioterapia y a la semana de administración del nefrotóxico. En caso de encontrarse cualquier alteración deberá solicitar interconsulta al Departamento de Nefrología para completar la evaluación y dar seguimiento.

## **TITULO**

**“Nefrotoxicidad por quimioterapia: Oxazafosforinas (Ifosfamida, Ciclofosfamida).**

## **MARCO TEORICO**

### **GENERALIDADES.**

La lesión renal aguda es una complicación común en pacientes con cáncer que se asocia con menores tasas de remisión y aumento de la mortalidad, la duración hospitalaria de la estancia y el costo. <sup>(1)</sup>

Muchos cánceres implican lesión renal directa o indirectamente. De hecho, casi el 60% de los pacientes con cáncer tienen alguna forma de enfermedad renal. Los efectos malignos directos incluyen lesión renal relacionada con el mieloma, infiltración del parénquima renal como se observa con leucemias y linfomas, obstrucción del tracto urinario de diversos cánceres y glomerulopatías secundarias. Los efectos indirectos incluyen el agotamiento volumétrico verdadero o efectivo de náuseas / vómitos, diarrea, ascitis maligna o derrames pleurales, sepsis y afectación cardíaca, que sensibiliza al riñón a las nefrotoxinas induciendo un estado prerrenal. Además, la susceptibilidad a la toxicidad del fármaco se produce con alteraciones metabólicas tales como hiperuricemia e hipercalcemia. <sup>(1, 2)</sup>

Sin lugar a dudas, la toxicidad del agente quimioterapéutico utilizado determina de manera importante tanto el desarrollo como el tipo de lesión renal sufrida. Las dosis altas y la terapia prolongada aumentan la probabilidad de desarrollar una

lesión renal, independientemente de la ausencia de otros factores de riesgo. Además, la exposición combinada de agentes quimioterapéuticos con otras nefrotoxinas aumentará el riesgo de lesión renal. <sup>(1, 2)</sup>

Existen una serie de factores de riesgo específicos del paciente que deben ser considerados con la nefrotoxicidad asociada a la quimioterapia. Muchos pacientes son de edad avanzada: poseen reducida cantidad de agua corporal total y una TFG deprimida no reconocida, mayores tasas de estrés oxidativo renal y niveles excesivos de angiotensina-II/endotelina, todos los cuales aumentan la nefrotoxicidad del fármaco. Otro factor de riesgo no modificable es la composición genética subyacente del huésped, que es probablemente una poderosa explicación de la respuesta heterogénea a los agentes quimioterapéuticos. Los polimorfismos genéticos en el sistema enzimático del citocromo P450 renal, que favorecen el metabolismo reducido y la excreción renal, aumentan el riesgo nefrotóxico. Otros ejemplos son la pérdida de mutaciones funcionales en transportadores secretores apicales y mutaciones en quinasas que regulan las proteínas portadoras de fármacos, lo que puede perjudicar la excreción del fármaco e inducir nefrotoxicidad aumentando la concentración de fármaco intracelular. <sup>(2)</sup>

El riñón está expuesto a concentraciones considerables de fármaco basadas en el alto flujo sanguíneo renal, aproximadamente el 25% del gasto cardíaco. La absorción significativa de fármacos ocurre en las células tubulares proximales a través tanto de la captación apical como del transporte basolateral. El tráfico de estos agentes a través de células tubulares explica, en parte, su nefrotoxicidad. La alta tasa metabólica y el ambiente hipóxico del asa de Henle y las células del conducto colector medular aportan el riesgo nefrotóxico. El metabolismo de fármacos por varios sistemas enzimáticos presentes en el riñón favorece el metabolito tóxico y la formación de especies reactivas de oxígeno. Pueden ocurrir lesiones renales, porque los subproductos del fármaco causan daño a través de la peroxidación de lípidos, daño a proteínas, alquilación u oxidación de ácidos nucleicos y rupturas de hebra de ADN. <sup>(2, 3)</sup>

En este estudio nos encargaremos de estudiar la toxicidad asociada al uso de ifosfamida, ciclofosfamida.

## **1. IFOSFAMIDA**

La ifosfamida es un isómero estructural sintético de ciclofosfamida que ha sido aprobado para el uso concurrente con otros fármacos (usualmente cisplatino, etopósido o vinblastina) en el tratamiento del cáncer testicular de células germinales metastásicas y algunos sarcomas (especialmente pediátricos). <sup>(5)</sup>

La nefrotoxicidad debida a lesiones tubulares directas es una complicación importante de la terapia con ifosfamida; También puede ocurrir toxicidad glomerular. <sup>(5)</sup>

Muchos estudios in vitro sugieren que el metabolito cloroacetaldehído es directamente tóxico para las células tubulares, en lugar del fármaco original o de otro metabolito acroleína. Esta relación podría explicar por qué la ciclofosfamida, aunque estructuralmente similar a la ifosfamida, prácticamente no tiene nefrotoxicidad. A dosis equivalentes, la tasa de generación de cloroacetaldehído con ifosfamida es mucho mayor que con la ciclofosfamida, aunque existe una variabilidad considerable de pacientes a pacientes en la cantidad de cloroacetaldehído producida después de la administración de ifosfamida. Otros metabolitos tóxicos específicos de la ifosfamida pero no la ciclofosfamida, como la mostaza de isofosforamida puede contribuir a la nefrotoxicidad, aunque los estudios in vitro han dado resultados contradictorios. Por otra parte, se cree que la acroleína es la causa principal de la toxicidad de la vejiga (cistitis hemorrágica) observada tanto con ifosfamida como con ciclofosfamida. <sup>(5,6)</sup>

El estrés oxidativo celular puede ser el mecanismo de la lesión, lo que lleva al agotamiento de la energía a través de daño mitocondrial, un mecanismo similar al observado con las citopatías mitocondriales. La alteración de la función de la membrana celular es otro posible mecanismo de toxicidad. <sup>(5)</sup>

Mesna se utiliza junto con la ifosfamida para prevenir la toxicidad de la vejiga y también se podría reducir el daño renal debido al cloroacetaldehído u otros metabolitos nefrotóxicos de la ifosfamida. Sin embargo, mesna tiene una compleja farmacología intrarrenal y asociación con glutatión intratubular. Por lo tanto, no ha sido posible demostrar un papel claro para Mesna en la prevención de la nefrotoxicidad ifosfamida. <sup>(6)</sup>

La lesión renal inducida por ifosfamida se manifiesta principalmente por el inicio de uno o más de los siguientes signos de disfunción tubular. <sup>(6)</sup>

1. Hipofosfatemia inducida por la disminución de la reabsorción proximal de fosfato tubular, que puede conducir a raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. <sup>(6)</sup>
2. Deterioro de la función tubular proximal (síndrome de Fanconi), que se manifiesta por glucosuria renal, bicarbonaturia, aminoaciduria, proteinuria tubular (demostrado por un marcado aumento de la excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular, como beta-2-microglobulina pero no de albúmina) Y el desperdicio de potasio (que puede causar hipokalemia grave). <sup>(6)</sup>
3. Acidosis metabólica con acidosis aniónica normal (hiperclorémica) por acidosis tubular renal tipo 1 (distal) o tipo 2 (proximal). <sup>(6)</sup>

4. Poliuria debido a la diabetes insípida nefrogénica (es decir, resistencia a la hormona antidiurética), que parece ser relativamente rara; Cuando se produce poliuria, es más a menudo una respuesta adecuada a la terapia de hidratación salina isotónica administrada durante la administración de quimioterapia. <sup>(6)</sup>

El tiempo de aparición de la disfunción tubular es variable. En un informe de 27 pacientes con manifestaciones de disfunción tubular, el diagnóstico se realizó durante la terapia con ifosfamida en 9 pacientes y después del cese del tratamiento en 18 pacientes en una mediana de 13 meses. <sup>(5, 6)</sup>

Además de la disfunción tubular, la terapia con ifosfamida puede conducir a una reducción en la tasa de filtración glomerular (TFG). En la mayoría de los pacientes, la disminución de la TFG es leve (generalmente no más del 20 al 30 por ciento por debajo del nivel basal) a menos que se administre ifosfamida en combinación con otra nefrotoxina como cisplatino. <sup>(5)</sup>

Las manifestaciones clínicas de la nefrotoxicidad con ifosfamida son diferentes de las principales manifestaciones de nefrotoxicidad inducidas por el cisplatino. El cisplatino afecta principalmente al segmento S3 del túbulo proximal y el nefrón distal, lo que conduce a lesión renal aguda e hipomagnesemia debido a la pérdida de magnesio en la orina. La glucosuria y la aminoaciduria pueden ocurrir ocasionalmente. <sup>(5, 6)</sup>

La ifosfamida puede inducir diabetes insípida nefrogénica. Sin embargo, es una complicación poco frecuente que ocurre típicamente en pacientes que tienen otros signos de toxicidad tubular, como glucosuria, aminoaciduria e hipofosfatemia. <sup>(6)</sup>

Un problema más frecuente es la marcada poliuria que puede complicar la administración de dosis altas de protocolos de quimioterapia basados en ifosfamida. La causa de la poliuria en casi todos estos casos es una diuresis de sodio (no una diuresis de agua diluida como en la diabetes insípida) que resulta de la expansión de volumen inducida por la terapia salina administrada para mantener una alta producción de orina durante la administración de quimioterapia, Cisplatino o carboplatino es parte del régimen. Por lo tanto, la diuresis es apropiada y se resuelve si se reduce la ingesta de sodio y se permite la excreción del exceso de líquido. Además, la osmolalidad urinaria tiende a ser similar a la del plasma, no diluida como en la diabetes insípida. <sup>(6)</sup>

El método principal para prevenir la nefrotoxicidad con ifosfamida es limitar la dosis acumulada. Se han evaluado otras estrategias preventivas, como la coadministración de mesna o N-acetilcisteína (NAC), pero la eficacia no está probada. <sup>(6)</sup>

El riesgo de nefrotoxicidad es bajo a dosis acumulativas de ifosfamida de 60 g/ m<sup>2</sup> o menos y, cuando ocurre toxicidad, suele ser de leve a moderada y más probable que sea transitorio. La limitación de la dosis acumulada de ifosfamida puede ser

especialmente importante en pacientes con factores de riesgo adicionales de toxicidad, como los niños pequeños (edad de menos de cuatro a cinco años), los que han sido sometidos a nefrectomía previa o tienen otras causas de disfunción renal y los tratados con cisplatino. <sup>(6)</sup>

Terapias de eficacia no probada: Mesna. Es un compuesto sulfhidrilo sintético que puede desintoxicar los metabolitos de la ifosfamida. El principal beneficio clínico de Mesna es prevenir la acumulación del metabolito acroleína, que causa la cistitis hemorrágica. Como resultado, todos los pacientes tratados con ifosfamida en los regímenes de quimioterapia modernos también reciben Mesna. <sup>(6)</sup>

No se ha comprobado si Mesna disminuye la disfunción renal. En estudios experimentales, el Mesna in vivo no previno la nefrotoxicidad in vitro inducida por el cloroacetaldehído, el metabolito que parece ser responsable de la nefrotoxicidad de ifosfamida. No está claro si los horarios alternativos de administración de Mesna son más propensos a prevenir la nefrotoxicidad con ifosfamida. <sup>(6)</sup>

N-acetilcisteína, que se utiliza en el tratamiento de la intoxicación con paracetamol (paracetamol), ha sido eficaz en un modelo animal para la prevención de la nefrotoxicidad por ifosfamida. No se han reportado estudios clínicos en seres humanos. <sup>(5)</sup>

Muchos estudios in vitro sugieren que el metabolito cloroacetaldehído es directamente tóxico para las células tubulares, en lugar del fármaco original o de otro metabolito acroleína. Esta relación podría explicar por qué la ciclofosfamida, aunque estructuralmente similar a la ifosfamida, prácticamente no tiene nefrotoxicidad. <sup>(6)</sup>

Otros metabolitos tóxicos específicos de la ifosfamida pero no la ciclofosfamida, como la mostaza de isofosforamida, pueden contribuir a la nefrotoxicidad, aunque los estudios in vitro han dado resultados contradictorios. <sup>(6)</sup>

El estrés oxidativo celular puede ser el mecanismo de la lesión, lo que lleva a agotamiento de la energía a través de daño mitocondrial, un mecanismo similar al observado con las citopatías mitocondriales. La alteración de la función de la membrana celular es otro posible mecanismo de toxicidad. <sup>(6)</sup>

Mesna, que se utiliza junto con la ifosfamida para prevenir la toxicidad de la vejiga, también se podría esperar para reducir el daño renal debido al cloroacetaldehído u otros metabolitos nefrotóxicos de la ifosfamida. Sin embargo, mesna tiene una compleja farmacología intrarrenal y asociación con glutatión intratubular. Por lo tanto, no ha sido posible demostrar un papel claro para Mesna en la prevención de la nefrotoxicidad por ifosfamida <sup>(6)</sup>

Además de la disfunción tubular, ifosfamida terapia puede conducir a una reducción en la tasa de filtración glomerular. En la mayoría de los pacientes, la disminución de la TFG es leve (generalmente no más del 20 al 30 por ciento por debajo del nivel basal) a menos que se administre ifosfamida en combinación con otra nefrotoxina como cisplatino. <sup>(6)</sup>

Las manifestaciones clínicas de la nefrotoxicidad con ifosfamida son diferentes de las principales manifestaciones de nefrotoxicidad inducidas por el cisplatino. El cisplatino afecta principalmente al segmento S3 del túbulo proximal y el nefrón distal, lo que conduce a lesión renal aguda e hipomagnesemia debido a la pérdida de magnesio en la orina. La glucosuria y la aminoaciduria pueden ocurrir ocasionalmente. <sup>(6)</sup>

La ifosfamida puede inducir diabetes insípida nefrogénica. Sin embargo, es una complicación poco frecuente que ocurre típicamente en pacientes que tienen otros signos de toxicidad tubular, como glucosuria, aminoaciduria e hipofosfatemia. <sup>(6)</sup>

Un problema más frecuente es la marcada poliuria que puede complicar la administración de dosis altas de protocolos de quimioterapia basados en ifosfamida. La causa de la poliuria en casi todos estos casos es una diuresis de sodio (no una diuresis de agua diluida como en la diabetes insípida) que resulta de la expansión de volumen inducida por la terapia salina administrada para mantener una alta producción de orina durante la administración de quimioterapia. Por lo tanto, la diuresis es apropiada y se resuelve si se reduce la ingesta de sodio y se permite la excreción del exceso de líquido. Además, la osmolalidad urinaria tiende a ser similar a la del plasma, no diluida como en la diabetes insípida. <sup>(6)</sup>

Un factor de confusión es la presencia de hipotensión ortostática (postural). Aunque este hallazgo puede sugerir un posible agotamiento del volumen, también puede deberse a la neuropatía autonómica inducida por quimioterapia. La expansión de volumen puede minimizar la ortostasis al maximizar el volumen intravascular, pero también conduce a la persistencia de la poliuria. <sup>(6)</sup>

Se ha descrito nefrotoxicidad clínicamente significativa en niños, sobre todo a una dosis total superior a  $60 \text{ g/m}^2$ , con una nefrotoxicidad grave que ocurre principalmente en una dosis total de  $120 \text{ g/m}^2$  o más. Los signos de nefrotoxicidad son inicialmente transitorios pero se vuelven persistentes en algunos pacientes a medida que aumenta la dosis acumulada. <sup>(7)</sup>

La alta frecuencia de nefrotoxicidad transitoria se demostró en un estudio prospectivo de 23 niños y adultos jóvenes que recibieron dosis altas de ifosfamida ( $9 \text{ g/m}^2$  administrados durante cinco días durante 11 ciclos a intervalos de tres a seis semanas). La disfunción tubular aguda se produjo en todos los pacientes y se caracterizó por aumentos en la excreción de beta-2-microglobulina, glucosa,

fosfato y aminoácidos. Estas anomalías generalmente desaparecieron el día 0 del siguiente ciclo. Sólo tres pacientes (13%) desarrollaron síndrome de Fanconi persistente o requirieron la suplementación con electrolitos orales (potasio y fosfato). La dosis acumulada fue de 70 g/m<sup>2</sup> en uno y más de 90 g/m<sup>2</sup> en los otros dos. <sup>(7)</sup>

Las diferencias en el riesgo de nefrotoxicidad persistente según la dosis acumulada fueron ilustradas en una serie de 76 niños y adultos jóvenes en los que se utilizaron criterios de clasificación para definir la gravedad de la nefrotoxicidad por ifosfamida. Los criterios incluyeron la tasa de filtración glomerular (TFG), el umbral renal para la excreción de fosfato (para evaluar la fosfaturia), la concentración sérica de bicarbonato (para evaluar la acidosis metabólica) y la osmolalidad temprana de la mañana (para evaluar la capacidad de concentración urinaria). <sup>(7)</sup>

Un estudio de 120 niños, 10 de los cuales habían sido previamente sometidos a nefrectomía como parte de su tratamiento contra el cáncer, encontró que los niños nefrectomizados eran mucho más propensos a desarrollar nefrotoxicidad por ifosfamida. La nefrotoxicidad subclínica (definida por la fosfaturia y la aminoaciduria) y la nefrotoxicidad clínicamente evidente (síndrome de Fanconi) ocurrieron en tres pacientes (30 por ciento). Por el contrario, en los restantes 110 niños, se observó nefrotoxicidad subclínica y clínicamente evidente en 4 y 12 pacientes, respectivamente (4 y 11 por ciento). Como se sugirió anteriormente, esto es presumiblemente debido a la reducción de la capacidad excretora renal causada por nefrectomía previa. Aunque no se ha investigado específicamente en la literatura publicada, es probable que los niños con otras causas de deterioro de la función renal también tengan un mayor riesgo de desarrollar nefrotoxicidad después del tratamiento con ifosfamida. <sup>(7)</sup>

Terapias de eficacia no probada: Mesna es un compuesto sulfhidrilo sintético que puede desintoxicar los metabolitos de la ifosfamida. El principal beneficio clínico de Mesna es prevenir la acumulación del metabolito acroleína, que causa la cistitis hemorrágica. Como resultado, todos los pacientes tratados con ifosfamida en los regímenes de quimioterapia modernos también reciben Mesna. <sup>(7)</sup>

La ifosfamida forma parte de las combinaciones utilizadas en casos de alto riesgo, refractariedad o recaída de la mayoría de neoplasias infantiles más frecuentes. <sup>(8)</sup>

- Linfoma de Hodgkin. En el protocolo EuroNet PHL C1, en el esquema IEP (ifosfamida, etopósido y prednisona) para recaídas.
- Linfomas anaplásicos de células grandes. En el protocolo ALCL 99 en la fase de inducción.

- Neuroblastoma de alto riesgo. En los protocolos POG 8741 y ENSG3A.
- Rabdomyosarcoma. En los protocolos de la SIOP, junto con vincristina y actinomicina D (ciclo IVA), forma la columna vertebral del tratamiento. Otras combinaciones como el ciclo VAIA (IVA más doxorubicina), VAC (vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida), VAI (vincristina, actinomicina D e ifosfamida) y VIE (vincristina, ifosfamida y etopósido), han demostrado la misma efectividad.
- Sarcoma Ewing. El protocolo SEW SEOP 2001, en la fase de inducción, utiliza los ciclos VIDE (vincristina, ifosfamida, actinomicina D y etopósido). El tratamiento estándar en EE.UU. es la combinación de los ciclos VDC (vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida) con IE (ifosfamida y etopósido), mientras que en Europa el estándar es VACA (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y doxorubicina) alternando con IE o VAID (sustitución de CFM por ifosfamida).
- Osteosarcoma. Asociado a metotrexate altas dosis, adriamicina y cisplatino, forma la base del tratamiento quimioterápico. En el protocolo EURAMOS, en el esquema de quimioterapia postcirugía en pacientes Ifosfamida 2 de 5 refractarios. En el protocolo EURO-BOSS y SEHOP-SO-2010, se utiliza en la fase precirugía y postcirugía.
- Células germinales. Protocolo SIOP CNS GCT 96.
- Tumores cerebrales. Protocolo HIT-GBM-D para el tratamiento de gliomas de alto grado y difusos pontinos en los ciclos PEIV (platino, etopósido, ifosfamida, vincristina).
- El régimen ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) es ampliamente utilizado como tratamiento de segunda línea o de rescate en tumores pediátricos refractarios o recidivados.

## 2. CICLOFOSFAMIDA

La ciclofosfamida es un agente alquilante del mostaza nitrogenada. Una forma activa de ciclofosfamida se une al ADN. Su efecto citotóxico se debe principalmente a la reticulación de hebras de ADN y ARN, y a la inhibición de la síntesis de proteínas. Estas acciones no parecen ser específicas del ciclo celular.<sup>(9)</sup>

Ciclofosfamida forma parte de las combinaciones utilizadas en casos de alto riesgo, refractariedad o recaída de la mayoría de neoplasias infantiles más frecuentes.<sup>(9)</sup>

- Linfoma de Hodgkin. En el protocolo EuroNet PHL C1, en el esquema IEP (ifosfamida, etopósido y prednisona) para recaídas.
- Linfomas anaplásicos de células grandes. En el protocolo ALCL 99 en la fase de inducción.
- Neuroblastoma de alto riesgo. En los protocolos POG 8741 y ENSG3A.
- Rbdomiosarcoma. En los protocolos de la SIOP, junto con vincristina y actinomicina D (ciclo IVA), forma la columna vertebral del tratamiento.
- Otras combinaciones como el ciclo VAIA (IVA más doxorubicina), VAC (vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida), VAI (vincristina, actinomicina D e ifosfamida) y VIE (vincristina, ifosfamida y etopósido), han demostrado la misma efectividad.
- Sarcoma Ewing. El protocolo SEW SEOP 2001, en la fase de inducción, utiliza los ciclos VIDE (vincristina, ifosfamida, actinomicina D y etopósido). El tratamiento estándar en EE.UU. es la combinación de los ciclos VDC (vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida) con IE (ifosfamida y etopósido), mientras que en Europa el estándar es VACA (vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida y doxorubicina) alternando con IE o VAID (sustitución de CFM por ifosfamida).
- Osteosarcoma. Asociado a metotrexate altas dosis, adriamicina y cisplatino, forma la base del tratamiento quimioterápico. En el protocolo EURAMOS, en el esquema de quimioterapia postcirugía en pacientes Ifosfamida 2 de 5 refractarios. En el protocolo EURO-BOSS y SEHOP-SO-2010, se utiliza en la fase precirugía y postcirugía.
- Células germinales. Protocolo SIOP CNS GCT 96.
- Tumores cerebrales. Protocolo HIT-GBM-D para el tratamiento de gliomas de alto grado y difusos pontinos en los ciclos PEIV (platino, etopósido, ifosfamida, vincristina).
- El régimen ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) es ampliamente utilizado como tratamiento de segunda línea o de rescate en tumores pediátricos refractarios o recidivados.

La cistitis hemorrágica puede ocurrir en hasta el 40% de los pacientes (especialmente los niños) a largo plazo o dosis altas. Otros factores de riesgo para el desarrollo de la cistitis hemorrágica incluyen la tasa de infusión y la tasa del metabolismo de la ciclofosfamida, así como el estado de hidratación, la producción de orina, la frecuencia de la micción y exposición simultánea a otros fármacos urotóxicos o radioterapia genitourinaria. El mecanismo produce lesión del urotelio por la acroleína, un metabolito activo de la ciclofosfamida. La cistitis hemorrágica puede desarrollarse dentro de pocas horas o se demorará varias semanas. El diagnóstico clínico incluye síntomas no específicos como hematuria, disuria, urgencia y aumento de la frecuencia de la micción y puede confirmarse mediante cistoscopia. La cistitis hemorrágica puede conducir a constricción de la vejiga,

anemia, infección recurrente del tracto urinario, perforación de vejiga, insuficiencia renal y muerte. Las complicaciones a largo plazo incluyen fibrosis y contracción de la vejiga, reflujo urinario y tumores de vejiga de células de transición. La cistitis no hemorrágica, el edema de la vejiga y el sangrado suburetral pueden también ocurrir. <sup>(9, 10)</sup>

La hiperuricemia puede resultar de la lisis celular por quimioterapia citotóxica y puede conducir a alteraciones electrolíticas o Insuficiencia renal aguda. Lo más probable es que con tumores altamente proliferativos de carga masiva, como Leucemias, Linfomas y enfermedades mieloproliferativas. El riesgo puede aumentar en pacientes con insuficiencia renal, especialmente obstrucción ureteral. El Tratamiento profiláctico sugerido para pacientes de alto riesgo es hidratación agresiva: 3 L / m<sup>2</sup> / 24 h con salida de orina objetivo > 100 ml / hora, si es posible, suspenda los fármacos que causan hiperuricemia (por ejemplo, diuréticos tiazídicos) u orina ácida (por ejemplo, salicilatos). Monitorear electrolitos, calcio, fosfato, función renal, LDH y ácido úrico cada 6h x 24-48 horas, reemplazar los electrolitos según sea necesario. <sup>(9, 10)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes con cáncer requieren una evaluación frecuente de la función renal para asegurar una dosificación adecuada de los agentes quimioterapéuticos y para monitorear las terapias en curso para evidenciar la nefrotoxicidad. La evaluación de la función renal entre los pacientes con cáncer es similar a la de los pacientes sin cáncer. <sup>(1)</sup>

En la mayor parte de los casos, el desencadenamiento de la falla renal dependerá de la propia masa tumoral (uropatía obstructiva por ocupación pélvica), o de efectos “remotos” de la neoplasia (hipercalcemia, glomerulonefritis paraneoplásica), o bien del propio estado físico del enfermo (hipovolemia, sepsis). Pero debemos subrayar también las nefropatías inducidas por la terapéutica oncológica: radioterapia, analgésicos, aminoglucósidos y, sobre todo, por la quimioterapia <sup>(1)</sup>

La nefrotoxicidad inducida por fármacos es una causa importante de lesión renal entre los pacientes de cáncer tratados con agentes quimioterapéuticos convencionales, terapias dirigidas e inmunoterapias. Estos fármacos pueden promover la lesión renal a través de una variedad de mecanismos que pueden afectar a los glomérulos, segmentos tubulares, intersticio, y / o microvasculatura renal. <sup>(1)</sup>

En el Instituto Nacional de pediatría no se ha documentado la nefrotoxicidad inducida por antineoplásicos, es por esta razón por lo que se realizará este trabajo de tesis.

## **JUSTIFICACIÓN**

El riñón es una de las principales vías de eliminación de los citostáticos y por ello, fácilmente vulnerable. Si los productos de eliminación son muy reactivos o poco solubles, puede producirse nefrotoxicidad. Los glomérulos y los túbulos distales son los más frecuentemente afectados. Describir los efectos secundarios de los medicamentos antineoplásicos nos permitirá conocerlos, diagnosticarlos a tiempo y establecer medidas de prevención para minimizar sus efectos o evitar mayor daño que pudiera ser irreversible.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir el daño renal por citostáticos: Ifosfamida e Ciclofosfamida en pacientes con Sarcoma de Ewing del Instituto Nacional de Pediatría

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Describir la nefrotoxicidad secundaria a Ifosfamida, Ciclofosfamida.
2. Describir el medicamento que produce mayor número de alteraciones renales.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

## **POBLACION OBJETIVO**

Pacientes oncológicos candidatos a recibir quimioterapia con sarcoma de Ewing.

## **POBLACIÓN ELEGIBLE**

Pacientes atendidos en el INP de enero de 2008 a enero de 2016.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes de 0 a 18 años de edad
2. Con diagnóstico de Sarcoma de Ewing corroborado histológicamente en el hospital.
3. Ambos sexos

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Pacientes con enfermedad renal previa al inicio de quimioterapia.
2. Pacientes con radioterapia en lecho renal y en pelvis.
3. Pacientes con malformaciones genitourinarias.
4. Pacientes en tratamiento con otros medicamentos nefrotóxicos en los últimos 3 meses.

### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

De la relación de pacientes con Sarcoma de Ewing en el servicio de oncología se tomaran los registros, diagnósticos y se solicitaran al archivo clínico los expedientes para su revisión.

## VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Numérica continua	Años
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que define a la persona en hombre o mujer.	Categórica	1.Hombre 2. Mujer
<b>Peso</b>	Medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo determinado.	Numérica continua	- Kg.
<b>Talla</b>	Longitud de un individuo	Numérica continua	- Cm.
<b>Hematuria</b>	Es la presencia de eritrocitos en la orina.	Categórica	0 No 1 microscópica 2 Macroscópica
<b>Proteinuria</b>	Presencia de proteínas en orina, tanto si es normal, resultado de situaciones fisiológicas especiales, o patológica.	Categórica	-0 No -1 Si
<b>Potasio sérico</b>	Elemento químico	Numérica continua	mmol/l.
<b>Creatinina sérica</b>	Metabolito del fosfato de la creatinina, indicador de correlación con el índice de filtrado glomerular.	Numérica continua	mg/dl.
<b>Magnesio sérico</b>	Elemento químico	Numérica continua	mg/dl.
	Indica la cantidad	Numérica	Valor

<b>Densidad urinaria</b>	relativa de solutos que contiene un volumen definido de orina.	continua	
<b>pH en orina</b>	Logaritmo de la concentración de hidrogeniones en orina	Numérica continua	Valor
<b>pH sérico</b>	Logaritmo de la concentración de hidrogeniones en orina	Numérica continua	Valor
<b>HCO<sub>3</sub> sérico</b>	Sal del ácido carbónico que participa en el equilibrio ácido-base del organismo medida en sangre.	Numérica continua	mmol/L
<b>Medicamento</b>	Es una sustancia con propiedades para el tratamiento o la prevención de enfermedades	Categórica nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ifosfamida</li> <li>2. Ciclofosfamida</li> <li>3. Ambos</li> </ol>
<b>Fecha de tratamiento</b>	Especificación de un día dentro de un calendario, fecha que determina el año, el mes y el día en que se encuentra al paciente con tratamiento	Fecha	Fecha
<b>Fecha del estudio</b>	Especificación de un día dentro de un calendario, fecha que determina el año, el mes y el día en que se realiza la investigación	Fecha	Fecha
<b>Glucosuria</b>	Presencia de glucosa en orina	Numérica continua	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>Fosfato sérico</b>	Elemento químico medido en sangre.	Numérica continua	mg/dl

<b>Fosfaturia</b>	Elemento químico medido en orina.	Numérica continua	mg/dl
<b>Acidosis tubular renal</b>	Es un síndrome clínico caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica.	Categórica.	1. Si 2. No
<b>Insuficiencia Renal</b>	Filtración glomerular por debajo de 60ml/min/1.73	Categórica	1. Si 2. No

## DEFINICIONES OPERACIONALES

HEMATURIA: Definiendo por hematuria microscópica a la presencia de 4 o más eritrocitos por microlitro.

PROTEINURIA: En neonatos (Menor de 30 días) es de 145mg/m<sup>2</sup>/24 horas, en lactantes (1 año), 110 mg/m<sup>2</sup>/24 horas y en niños (2 a 10 años), 85mg/m<sup>2</sup>/24 horas.

INSUFICIENCIA RENAL: Filtración glomerular menor de 60 ml/min.

HIPOFOSFATEMIA: Recién Nacido a 12 años: Menor de 4.5 mg/dl, mayor de 12 años: Menor de 2.7mg/dl.

HIPOKALEMIA: Potasio sérico menor de 3.5 mmol/litro.

GLUCOSURIA: Presencia de glucosa en la orina.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Muestreo por conveniencia, se revisarán todos los casos que tengan los criterios de selección.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se resumirán los datos con estadística descriptiva, las variables numéricas con mediana, mínimo y máximo y las categóricas con frecuencias y porcentajes. Se efectuará una tabla y un gráfico de barras para mostrar la frecuencia de alteraciones renales.

## FACTIBILIDAD

En el servicio de oncología se atiende una cantidad múltiple de pacientes por año de los cuales se espera que un 80 a 90% tengan los criterios previamente establecidos para incluirlos en nuestro estudio.

## PRESUPUESTO

No se requiere con los recursos adicionales e insumos que contamos con el servicio es suficiente para la realización de la investigación.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2017											
	Ene	Feb	Mar			Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Búsqueda de bibliografía												
Elaboración de protocolo												
Recolección de datos												
Captura de datos												
Análisis de resultados												
Discusión de resultados												
Presentación resultados												
Conclusiones y propuestas												

Tramites de publicación												
-------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se guardara la confiabilidad de los datos encontrados. No se identificara el nombre del paciente y los datos serán conocidos por investigadores del estudio los cuales serán guardados en forma electrónica por los investigadores.

## FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Años_____
Sexo	- Hombre_____
	- Mujer _____
Peso	- _____ Kg
Talla	- _____ Cm
Hematuria	1.No_____
	2. Si: Mayor 4 eritrocitos por microlito o cuenta minutada o Mayor a 2000 eritrocitos /min _____
Proteinuria	-0 No_____
	-1 Si_____ cantidad_____
Potasio	_____mEq
Creatinina sérica	_____mg/dl

Insuficiencia renal	Si _____ No _____ -
Magnesio	_____ mg/dl
Densidad urinaria	_____
pH en orina	_____
pH sérico	_____
HCO <sub>3</sub> sérico	mmol/Litro
Medicamento	1. Ifosfamida _____ 2. Ciclofosfamida _____ 3. Ambos
Fecha de Tratamiento	Fecha _____
Fecha del estudio	Fecha _____
Glucosuria	0. Si _____ 1. No
Fosfato sérico	_____ mg/dl.
Fosfaturia	_____ mg/dl

## RESULTADOS

Se realizó el estudio de nefrotoxicidad por quimioterapia ante administración de Ifosfamida y ciclofosfamida en el Instituto Nacional de Pediatría del 2008 al 2016. Fueron incluidos todos los pacientes con quimioterapia en Sarcoma de Ewing, los datos fueron obtenidos de los expedientes y del sistema electrónico del hospital.

Las variables que se recopilaron al inicio del estudio fueron edad, sexo, peso, talla, proteinuria, hematuria, potasio, creatinina sérica, magnesio, densidad urinaria, pH en orina, pH sérico, HCO<sub>3</sub> sérico, medicamento, fecha de tratamiento, fecha del estudio, glucosuria, fosfaturia, insuficiencia renal.

La edad de nuestros pacientes tuvo como mediana la presentación a los 11 años. El peso máximo que presentaron fue de 63 kg y el mínimo de 36 kg. Los niveles de potasio encontrados alcanzaron un máximo de 4.3 y mínimo de 2.3, 2 pacientes presentaron hipokalemia la cual desapareció al mes de su detección. La mediana de la creatinina fue de 0.16 y solo un paciente presentó elevación de la creatinina hasta 0.9. Los niveles de bicarbonato mínimos fueron de 17.5 y máximos de 29.6, 2 pacientes presentaron alcalosis metabólica.

En cuanto a las variables categóricas se encontró que la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino 71.4 %. Encontramos hematuria con una frecuencia de 28% y proteinuria en un 17.9 %. La glucosuria fue negativa en todos los pacientes. Hubo hipokalemia en 3 pacientes, acidosis metabólica en 2 y alcalosis metabólica en 2 pacientes.

**TABLA 1. VARIABLES NUMÉRICAS**

VARIABLE	N	MEDIANA	MÍNIMA	MÁXIMO
<b>Edad</b>	28	11	1	16
<b>Peso</b>	22	36	8.9	63
<b>Talla</b>	22	137	75	165
<b>Potasio</b>	23	4.3	2.3	5.8
<b>Creatinina</b>	28	0.4	0.16	0.9
<b>Fosforo</b>	17	4.1	2.1	6.8
<b>Magnesio</b>	18	2.1	1.6	2.3
<b>Densidad Urinaria</b>	18	1.010	1.005	1.015
<b>pH Urinario</b>	19	7	5	9
<b>pH Sérico</b>	10	7.3	7.43	7.34
<b>HCO<sub>3</sub></b>	11	20.9	17.5	29.6

**TABLA 2. VARIABLES CATEGÓRICAS**

VARIABLES	N	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>Sexo</b>	28		
Masculino		20	71.4
Femenino		8	28.6
<b>Hematuria</b>	22		
Si		8	36
No		14	64
<b>Proteinuria</b>	21		
Si		5	24
No		16	76
<b>Medicamento</b>	28		
Ciclofosfamida		11	39
Ifosfamida		5	18
Ciclofosfamida/ Ifosfamida		13	46
<b>Glucosuria</b>			
Negativo	17	17	100

## DISCUSIÓN

La falla renal es un síndrome de pronóstico variable al que a menudo debe enfrentarse el oncólogo médico. Entre sus posibles etiologías siempre es necesario contemplar la nefrotoxicidad asociada al uso de ciertos citostáticos.

La nefrotoxicidad por quimioterapia en la actualidad ha sido ampliamente estudiada a manera que existen métodos para prevenir el daño renal agudo sin embargo existen muchos factores inherentes a la terapia que influye en la respuesta renal para provocar lesión como estado hemodinámico, otros medicamentos empleados durante el tratamiento como aminoglucosidos, AINES, etc.

Al inicio de la investigación tuvimos como objetivo abordar otros citostáticos sin embargo durante la recopilación de los datos no encontramos que estos presentaran daño renal aunado a que concluimos que la toxicidad es determina por el tipo de protocolo para el tratamiento y medicamentos empleados para el cáncer en cuestión lo cual extiende el sesgo de atribuir el daño renal a uno sólo en específico ya que depende de la dosis empleada, el momento de la valoración

de la función renal y otras causas. Dada esta situación nuestra investigación abordo a los pacientes que incluyeron tratamiento con Ifosfamida y Ciclofosfamida en Sarcoma de Ewing.

Llama la atención la frecuencia elevada de hematuria y proteinuria, generalmente transitorias, que hubo alteraciones hidroelectrolíticas como hipokalemia, trastornos del equilibrio ácido-base y un paciente con insuficiencia renal moderada. No fue posible estudiar completamente la función renal tubular debido a que muchos paciente no tenían gasometría, electrolitos séricos y aquellos con alteraciones no se hizo un estudio completo. La creatinina sérica se encontró únicamente elevada en unos de nuestros pacientes quien actualmente se encuentra en seguimiento por nefrología.

Las complicaciones renales asociadas a quimioterapia usualmente son tubulares y en nuestro estudio se presume son transitorias a la quimioterapia. Las medidas empleadas previo a la administración de Ciclofosfamida e Ifosfamida como hidratación y MESNA son de gran ayuda para evitar el daño renal

Una de las limitaciones que presentó nuestro estudio es la recolección retrospectiva de los datos en la cual no intervenimos a valorar ampliamente la función renal. Para determinar el daño glomerular o tubular es menester determinar el momento ideal de la quimioterapia y de esta manera realizar tomas de paraclínicos necesarios para corroborar, descartar y describir de manera amplia el tipo de lesión que se presente.

En muchas de las circunstancias existen otros factores inherentes a la quimioterapia que propician el daño renal y no propiamente asociadas a la terapia e incluso estas pueden perpetuar o acentuar el daño renal.

## **CONCLUSIONES**

1. Sólo un paciente presento insuficiencia renal secundaria a quimioterapia con Ifosfamida y Ciclofosfamida. Un 36% de los pacientes presento hematuria, no se investigaron las características de la misma y se vio que esta desapareció con el tiempo. Tres pacientes presentaron hipokalemia encontrándose el mínimo en 2.3 meq/Litro, la cual desapareció en 1 mes. Sólo 2 pacientes presentaron acidosis metabólica.

2. De acuerdo a los resultados de este estudio se sugiere implementar un protocolo prospectivo para el seguimiento de los niños que reciben este tipo de quimioterapia que consiste en: examen general de orina, química sanguínea, electrolitos séricos completos, gasometría venosa las cuales se sugieren previo al

inicio de cada ciclo quimioterapia y a la semana de administración del nefrotóxico. En caso de encontrarse cualquier alteración deberá solicitar interconsulta al Departamento de Nefrología para completar la evaluación y dar seguimiento.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Michell H. Rosner, Mark A: Overview disease in the cancer patient. Uptodate: May 04, 2017.
2. Perry MC. The Chemotherapy Source Book. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992. p. 286-289.
3. Crom WR, Glynn-Barnhart AM, Rodman JH, et al. Pharmacokinetics of Anticancer Drugs in Children. *Clinical Pharmacokinetics* 1987; 12:179-182.
4. Balis F, Holcenberg JS, Bleyer WA. Clinical Pharmacokinetics of Commonly Used Anticancer Drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1983; 8: 202-232.
5. Aleksa K, Matsell D, Krausz K, Gelboin H, Ito S, Koren G: Cytochrome P450 3A and 2B6 in the developing kidney: Implications for ifosfamide nephrotoxicity. *Pediatr Nephrol* **20**: 872–885, 2005
6. Ciarimboli G, Holle SK, Vollenbröcker B, Hagos Y, Reuter S, Burckhardt G, Bierer S, Herrmann E, Pavenstädt H, Rossi R, Kleita R, Schlatter E : New clues for nephrotoxicity induced by ifosfamide: Preferential renal uptake via the human organic cation transporter 2. *Mol Pharm* **8**: 270–279, 2011
7. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z : Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* **5**: 450–462, 2009.
8. Cyclophosphamide. USP DI. Volume 1. Drug information for the health care professional. 20th ed. Englewood, Colorado: Micromedex, Inc.; 2002.
9. Bristol-Myers Squibb Canada. Cyclophosphamide product monograph. Montreal, Canada; April 2004
10. Repchinsky C, BSP. Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. ; 2004. p. 1610-1613.
11. Dorr RT, Von-Hoff DD. Drug monographs. *Cancer chemotherapy handbook*. 2nd ed. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange; 1994. p. 319-332.

