



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**ALTERACIONES RENALES EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS TRATADOS
CON CISPLATINO EN EL HOSPITAL
CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. CRISTINA SANDERS ROSIQUE

ASESOR:

DRA. JULIETA ROBLES CASTRO

CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



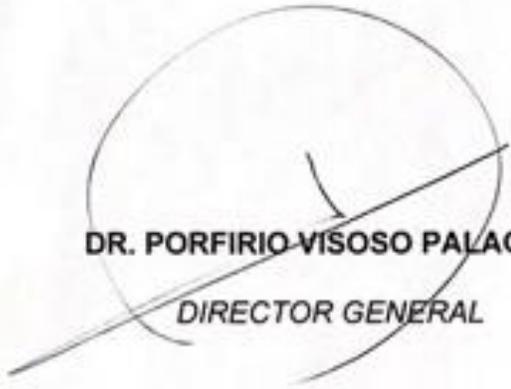
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**"ALTERACIONES RENALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS
TRATADOS CON CISPLATINO EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD"**



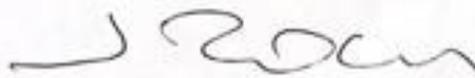
DR. PORFIRIO VISOSO PALACIOS

DIRECTOR GENERAL



DRA. MARTHA LILIA MARTÍNEZ SERVIN

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DRA. JULIETA ROBLES CASTRO

TUTOR TESIS



DRA. JULIETA ROBLES CASTRO

ASESOR DE TESIS



ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
OBJETIVOS	10
HIPÓTESIS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
ASPECTOS ÉTICOS	15
RECURSOS	16
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFIA	29





2. RESUMEN

Introducción: El Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX se tiene una incidencia alta de tumores sólidos que requieren el uso de cisplatino como agente terapéutico y no se cuenta con una base de datos para determinar los efectos adversos renales causados por el mismo.

Objetivo: Identificar las alteraciones renales que presentan los pacientes pediátricos oncológicos que recibieron tratamiento con cisplatino.

Metodología: Observacional, descriptivo y retrospectivo.

Plan de análisis estadístico: Se utilizó la estadística descriptiva para caracterizar a la población usando medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas, y distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para las variables categóricas.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento del cáncer ha evolucionado en los últimos años y esto es gracias al implemento de agentes quimioterapéuticos, lo que nos da como resultado una mayor sobrevida de los pacientes, pero con la desventaja de tener efectos adversos por el uso de los mismo.

El cisplatino es una de las bases del tratamiento en los tumores sólidos como el cáncer testicular, ovárico, de vejiga, cuello y cabeza, esofágico, estomago, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, neuroblastoma y sarcomas.(1)

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX se tiene una incidencia alta de tumores sólidos que requieren el uso de cisplatino como agente terapéutico y no se cuenta con una base de datos para determinar los efectos adversos renales causados por el mismo.

Existen muy pocos estudios que describan todas las alteraciones renales, ya que solo se basan en alteraciones de electrolitos y filtrado glomerular; por lo que se planea tomar en cuenta el examen general de orina para valora glucosuria y proteinuria aparte de los parametros antes mencionados.

3.1 JUSTIFICACIÓN

No se cuenta con ningún estudio en esta institución que demuestre el daño renal en nuestra población de pacientes pediátricos que reciben quimioterapia con cisplatino por lo que conocer las alteraciones renales en estos pacientes nos ayudaría a entender mejor a la población en estudio y con esto brindar





un mejor servicio de salud y como consecuencia prevenir una de las complicaciones más importantes; las complicaciones renales.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar las alteraciones renales que presentan los pacientes pediátricos oncológicos que recibieron tratamiento con cisplatino.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar y describir los desórdenes electrolíticos que se presentaron, como alteraciones en el sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio y fósforo, antes durante y después del tratamiento
- Identificar y describir alteraciones en el examen general de orina, como la glucosuria y proteinuria, en cualquier momento del tratamiento.
- Calcular y describir la tasa de filtrado glomerular al inicio y al final del tratamiento por las fórmulas de Schwartz y CKD-EPI, dependiendo del peso del paciente.

5. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

Cáncer en pediatría

El cáncer es uno de los mayores desafíos a nivel mundial en la salud pública y se considera una barrera para incrementar la expectativa de vida en la población. El cáncer pediátrico tiene especial importancia ya que es la segunda causa de muerte prematura infantil con posibilidad de curación al recibir un tratamiento adecuado.

Las opciones terapéuticas en el cáncer infantil a comparación de los adultos, difiere en un punto muy importante, ya que con los pacientes pediátrico tenemos que tomar aún más en cuenta los posibles efectos secundarios a largo plazo. (2)

Tumores que requieren cisplatino

El cisplatino es usado para un amplio tipo de tumores sólidos, como cáncer testicular, ovárico, de vejiga, pulmón, cabeza, cuello y cáncer gástrico, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, neuroblastoma y sarcomas, entre otros. (1,3)



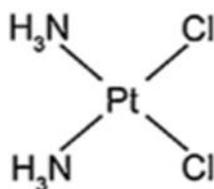


Hablando específicamente del paciente pediátrico, los tumores más comúnmente tratados con cisplatino son los tumores de sistema nervioso central, osteosarcoma, neuroblastoma, tumores de células germinales y los tumores hepáticos. (15)

El cisplatino

El cisplatino o **cis-diaminodicloroplatino(ii)** fue descubierto en 1965 de manera accidental, al darse cuenta de que cuando la bacteria *Escherichia coli* era incubada en un medio de cloruro de amonio dentro de una cámara con electrodos de platino, mostraba elongación de sus estructuras, pero no división celular. (1)

Es un complejo de platino, con estructura plana, que consiste en dos átomos de cloruro salientes en la posición cis alrededor del átomo de platino. (1). Figura 1.



Cisplatin

Mecanismo de acción

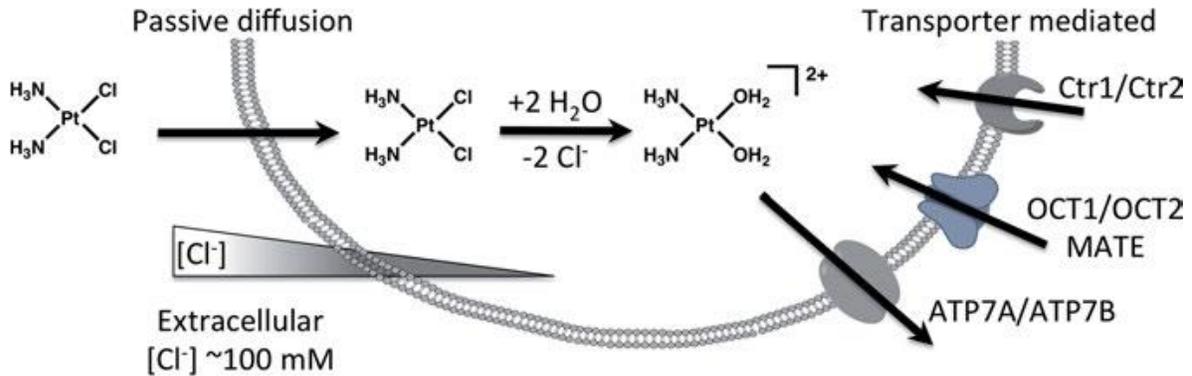
El primer paso del platino al llegar a torrente sanguíneo es entrar a las células, esto sucede principalmente por difusión pasiva, aunque también se ha visto en estudios recientes que existen dos transportadores activos que han cobrado gran importancia en los últimos años, los transportadores de cobre CTR1 y CTR2. (4)

Aparte de la entrada por los transportadores de cobre; se han investigado otros transportadores en los últimos años que son los transportadores de cationes OCT1(SLC22a1) y OCT2 (SLC22a2); estos transportadores se encuentran presentes de manera en la membrana de los tejidos sensibles a la toxicidad por cisplatino, especialmente en las células renales (4).

Una vez dentro de la célula, el cisplatino pierde sus dos grupos cloruro y se convierte en un compuesto electrófilo cargado positivamente (5,6); a este proceso se le llama acuación. Cuando el cisplatino está acuado no es compatible con la difusión extracelular por lo que permanece dentro de la célula donde



reacciona con diferentes componentes celulares incluyendo el ADN, ARN, proteínas, fosfolípidos y complejos de tiol (7)



El principal objetivo del cisplatino es el ADN, con la unión con el centro reactivo n7 en los residuos de purina para formar complejos de reticulación, lo que altera la estructura del ADN y por ende bloquea la transcripción y la replicación celular. (8)

Aparte del daño directo al ADN hay muchas formas por las cuales el cisplatino ejerce su efecto antineoplásico; una de ellas es activando la vía de las especies reactivas de oxígeno ya que estas aumentan el óxido nitroso en la vasa recta del túbulo contorneado proximal y pierde regulación en la apoptosis, y la última más importante es vía mitocondrial, ya que forma un metabolito positivo y la mitocondria tiene una carga negativa lo cual produce una acumulación de este y su subsecuente muerte. (16)

Cisplatino en el riñón

Eliminación renal

La sensibilidad del riñón al cisplatino deriva principalmente de la captación baso lateral en el túbulo proximal, específicamente las del segmento s3, a través de los transportadores orgánicos de cationes 2, lo que conlleva a una concentración intracelular de cisplatino hasta 5 veces más en comparación a los niveles plasmáticos (8)(9)





Alteración renal

Los estudios preclínicos han brindado información sobre los mecanismos celulares y moleculares de la nefrotoxicidad del cisplatino, que involucran estrés intracelular que incluye daño en el ADN, patología mitocondrial, estrés oxidativo y estrés del retículo endoplásmico. Las respuestas al estrés, incluida la autofagia, la detención del ciclo celular, la senescencia, la apoptosis, la necrosis programada y la inflamación, tienen funciones clave en la patogenia de la nefrotoxicidad por cisplatino.

El daño renal inducido por cisplatino se basa principalmente en 4 mecanismos; la lesión del túbulo proximal, estrés oxidativo, inflamación y lesión vascular.

Se considera que la nefrotoxicidad está mediada por la gamma glutamil transpeptidasa presente en la superficie de las células renales tubulares, así como el aumentado número de mitocondrias que son sensibles al daño de su ADN al igual que del ADN nuclear lo que nos lleva a apoptosis o necrosis dependiente de la dosis. (9, 10)

La generación de citocinas proinflamatorias genera una respuesta de infiltración de macrófagos y linfocitos así como fibrosis intersticial. El factor de necrosis tumoral activa citocinas, induce apoptosis y producción de especies reactivas de oxígeno, se puede causar falla renal aguda por necrosis y descamación de las células de los túbulos proximales y distales y el túbulo colector. (10)

Dependiendo del tiempo de exposición la nefrotoxicidad sigue un determinado orden de eventos:

- Primeras 24-48 horas post exposición: poliuria, disminución de osmolaridad urinaria, con una tasa de filtrado glomerular estable. (11)
- Después de las 48 horas: disminución de la tasa de filtrado glomerular, aumenta la excreción de sodio, potasio, calcio, magnesio, glucosa y proteínas. (11,12,13)

El daño tubular puede ocurrir frecuentemente sin lesión renal aguda, manifestándose como desordenes electrolíticos con diferentes grados de severidad; desde de manera aislada hasta síndrome de Fanconi. (12,13)





Aparte de los ya mencionados nos puede causar nefropatía perdedora de sal, defectos en la concentración de la orina, deficiencia de eritropoyetina, hipomagnesemia aislada, acidosis tubular distal, microangiopatía trombótica, hiperuricemia, hipocalcemia y proteinuria transitoria (9,10,12,13)

Factores de riesgo agregados

Hay que comprender que estos pacientes en la mayoría de los casos no solo están en tratamiento quimioterapéutico y no solo tienen el cáncer como patología única, muchos de ellos presentan enfermedades renales previas o concomitantes, riñón solitario por nefrectomía o de manera congénita, tratamiento combinado antineoplásico con ifosfamida y metotrexate, tratamiento simultáneo con otros agentes nefrotóxicos como aminoglucósidos y anfotericina B. Aparte de esto es imprescindible recalcar que la dosis acumulativa de cisplatino (> 200 mg/m²), manejo con radiación que involucra al riñón (dosis de radiación renal \geq 15 Gy), diabetes mellitus, hipertensión y deshidratación aumentan el riesgo de daño renal. (16, 17, 18).

6. HIPÓTESIS

Ya que este protocolo es un estudio transversal, descriptivo y observacional, no requiere del desarrollo de una hipótesis.

7. METODOLOGÍA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACION. Observacional

TIPO DE ESTUDIO. RETROSPECTIVO

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

- a) Por temporalidad del estudio: TRANSVERSAL
- b) Por la participación del investigador: DESCRIPTIVO
- c) Por la lectura de los datos: RETROSPECTIVO
- d) Por el análisis de datos: DESCRIPTIVO





7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

UNIVERSO

Se analizarán todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores sólidos tratados con cisplatino en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes en un periodo comprendido desde enero de 2012 a junio de 2023.

TIPO DE MUESTREO

Se analizarán los expedientes de los pacientes incluidos en el universo y se tomara en cuenta cada curso de quimioterapia para describir las variables.

TAMAÑO DE MUESTRA

Estudio exploratorio. Se tomarán en cuenta todos los eventos para realizar la descripción de las variables.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores sólidos que recibieron tratamiento con cisplatino en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, de enero del 2014 a diciembre de 2023.

Criterios de exclusión

Pacientes con expediente clínico que no esté completo e impida la recolección adecuada de datos.

Criterios de eliminación

Por ser un estudio transversal no se requieren criterios de eliminación.





7.3 VARIABLES DE ESTUDIO

Clasificación de las variables.				
Influencia de las variables	Nombre de las Variables			
Variable Dependiente:	Alteraciones renales			
Variable Independiente:	Edad, sexo, tipo de tumor, esquema quimio, dosis, desorden electrolítico, proteinuria y glucosuria, creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular, medicación nefrotóxica, comorbilidades.			
Identificación de las variables	Definiciones		Tipo de variable y Escala de medición:	
Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha de un determinado suceso, medido en días.	La edad calculada a partir de la fecha de nacimiento registrada en el expediente clínico, hasta enero de 2017.	Cuantitativa discreta.	Años cumplido
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Sexo que está indicado en el expediente	Cualitativa nominal.	Femenino Masculino
Diagnóstico	Identificación de una enfermedad o trastorno mediante la evaluación	La indicada en el expediente.	Cualitativa nominal.	Descripción





	científica de sus signos físicos, sus síntomas, historia clínica, resultados de pruebas analíticas y otros procedimientos.			
Dosis	Contenido de principio activo, expresado en cantidad por unidad de toma, por unidad de volumen o de peso en función de la presentación.	Dosis indicada en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Mg/m2
Calcio sérico	Cuantificación de calcio en el espacio extracelular	Valor indicado en el examen de laboratorio de electrolitos séricos.	Cuantitativa continua	Ca: 8.40-10.20 mg/dL
Sodio sérico	Cuantificación de sodio en el espacio extracelular.	Valor indicado en el examen de laboratorio de electrolitos séricos.	Cuantitativa continua	Na: 136-146 mmol/L
Potasio sérico	Cuantificación de potasio en el espacio extracelular.	Valor indicado en el examen de laboratorio de electrolitos séricos.	Cuantitativa continua	K: 3.50-5.10 mmol/L





Cloro sérico	Cuantificación de cloro en el espacio extracelular.	Valor indicado en el examen de laboratorio de electrolitos séricos.	Cuantitativa continua	Cl: 98-107 mmol/L
Fósforo sérico	Cuantificación de fósforo en el espacio extracelular.	Valor indicado en el examen de laboratorio de electrolitos séricos.	Cuantitativa continua	P: 2.70-4.50 mg/dL
Magnesio sérico	Cuantificación de magnesio en el espacio extracelular.	Valor indicado en el examen de laboratorio de electrolitos séricos.	Cuantitativa continua	Mg: 1.60-2.60
Proteinuria	Presencia de 75mg/dL en el examen general de orina.	Niveles de proteínas en orina marcado por el examen general de orina	Cuantitativa continua	Negativa mg/dL
Glucosuria	Presencia de glucosa en la orina sin hiperglucemia.	Glucosa reportada en el examen general de orina.	Cuantitativa continua	Negativa mg/dL
Creatinina	Análisis de sangre de laboratorio para medir	Niveles de creatinina	Cuantitativa continua	.50-1.20 mg/dL





	la cantidad de creatinina en el suero.	reportado por el examen de química sanguínea		
Tasa de filtrado glomerular	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Resultado usando la fórmula de Schwartz para filtrado glomerular	Cuantitativa continua	MI/min
Medicación nefrotóxica	Medicamentos que causen daño renal	Medicamentos en la historia clínica del paciente que sean considerados nefrotóxicos.	Cualitativa nominal	Descripción
Comorbilidad	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades adicionales a el padecimiento principal en la historia clínica	Cualitativa nominal	Descripción
Número de cursos de quimioterapia	Cuantificar numero de ciclos de quimioterapia	Las indicadas en el expediente	Cuantitativa continua	Número nominal





7.4 RECOLECCIÓN DE DATOS.

A través de la elaboración de un cedula de recolección de datos en programa Excel.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio será evaluado y aprobado previamente por los Comités de Investigación de la Institución. Se considera una investigación sin riesgo. Se resguardarán los datos tomados de los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos de oncología pediátrica que requieren como parte de su tratamiento el uso de cisplatino, protegiendo sus datos sensibles y garantizando su confidencialidad al identificar a cada uno con número consecutivo. Esta base de datos será resguardada en una computadora en el servicio de Oncología Pediátrica, a cargo de la Dra. Julieta Robles Castro, la cual requiere clave de acceso. Estos datos serán resguardados por un periodo de 5 años y podrán ser utilizados para otras investigaciones. No existe beneficio para el paciente ni pago o compensación económica. No existe conflicto de interés por parte de los investigadores. Se observará la NOM 004 del expediente clínico en todos los casos.

En apego a las normas éticas de la declaración de Helsinki y al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio por lo que conlleva un riesgo: nulo

Por ser un estudio transversal, retrospectivo no requiere de un consentimiento o asentimiento informado.

*Revisar la Guía Operativa para la Conformación y Operación del Comité de Ética en investigación en las Unidades Médicas de Petróleos Mexicanos

9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Etapa 1. Elaboración y construcción del protocolo de investigación.

Se realizará la redacción del protocolo de investigación en el programa mediante la búsqueda de bibliografía adecuada con el apoyo de los investigadores principales quienes revisaran los avances obtenidos.

En esta etapa se incluye la elaboración de la cedula de recolección de datos.





Etapa 2. Presentación al comité de investigación del protocolo y aprobación.

Una vez finalizado el protocolo de investigación se enviará a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX para recibir observaciones y ser aprobado.

Etapa 3. Inicio de la aplicación de la cedula de recolección de datos

Cuando se tenga acceso a los expedientes de los pacientes, se llenará la cedula de recolección de datos ya realizada, tomando solo los datos pertinentes para nuestra investigación.

Etapa 4. Realizar la base de datos a través de Excel y presentación de resultados.

Una vez finalizado el llenado de los datos se establecerán los resultados, el proceso será supervisado por los investigadores y se realizará una discusión y conclusión.

Se utilizará la estadística descriptiva para caracterizar a la población usando medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas, y distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para las variables categóricas.

Etapa 5. Elaboración de trabajo final y presentación de tesis.

Una vez finalizado lo anterior, se describirán los datos en este estudio y se realizará una presentación de Power Point con los resultados y conclusiones para realizar el examen de tesis.



10. RESULTADOS

De acuerdo a la revisión de expedientes realizada en el hospital central sur de alta especialidad de petróleos mexicanos en un periodo de 10 años, del servicio de oncología pediátrica, se encontraron 20 pacientes con tumores sólidos que habían sido tratados con cisplatino.

De estos 20 pacientes, se observó que 13 eran del sexo femenino que representan el 65% y 7 eran del sexo masculino que representan el 35% de la población total. (gráfica 1)



Los rangos de edades observados fueron de los 4 a los 17 años, mediana de 14 años y media de 12,9 años. (Tabla 1)

Mínima	4
Percentil 25	11
Mediana	14
Percentil 75	15.8
Máxima	17
Media	12.9

Tabla 1. Medidas de tendencia central de edades

Las medidas antropométricas se observaron con talla al momento de diagnóstico con una mínima de 1,02 metros y máxima de 1,86 metros, con una mediana de 1,56 metros y una media de 1,54 metros. (Tabla 2)

Mínima	1.02
Percentil 25	1.46
Mediana	1.56
Percentil 75	1.62
Máxima	1.86
Media	1.54

Tabla 2. Medidas de tendencia central de talla (Metros)





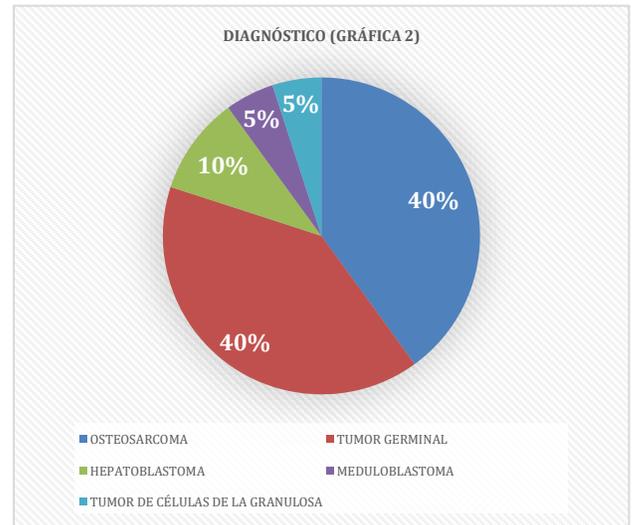
El peso se observó peso al momento de diagnóstico con un mínimo de 15.3 kilogramos y un peso máximo de 94 kilogramos, con una mediana de 52 kilogramos y una media de 54.1 kilogramos (tabla 3).

Mínima	15.3
Percentil 25	38.3
Mediana	52
Percentil 75	68.9
Máxima	94
Media	54.1

Tabla 3. Medidas de tendencia central de peso (Kilogramos)

TRATAMIENTO CON CISPLATINO

De los 20 pacientes estudiados, todos recibieron diferente numero de ciclos de quimioterapia que incluía cisplatino, esto dependiendo del tipo de tumor; osteosarcoma y los tumores germinales, representando cada uno el 40% del total, hepatoblastoma representando un 10% y meduloblastoma y tumor de las células de la granulosa representando un 5% cada uno. (Gráfica 2).



Refiriéndonos a los ciclos de quimioterapia recibidos tenemos que se administraron un mínimo de 3 ciclos y un máximo de 6 ciclos, con una moda de 5 y una media de 4.7. (tabla 4)

Mínima	3
Percentil 25	4
Mediana	5
Percentil 75	5
Máxima	6
Media	4.7

Tabla 4. Medidas de tendencia central de numero de ciclos recibidos



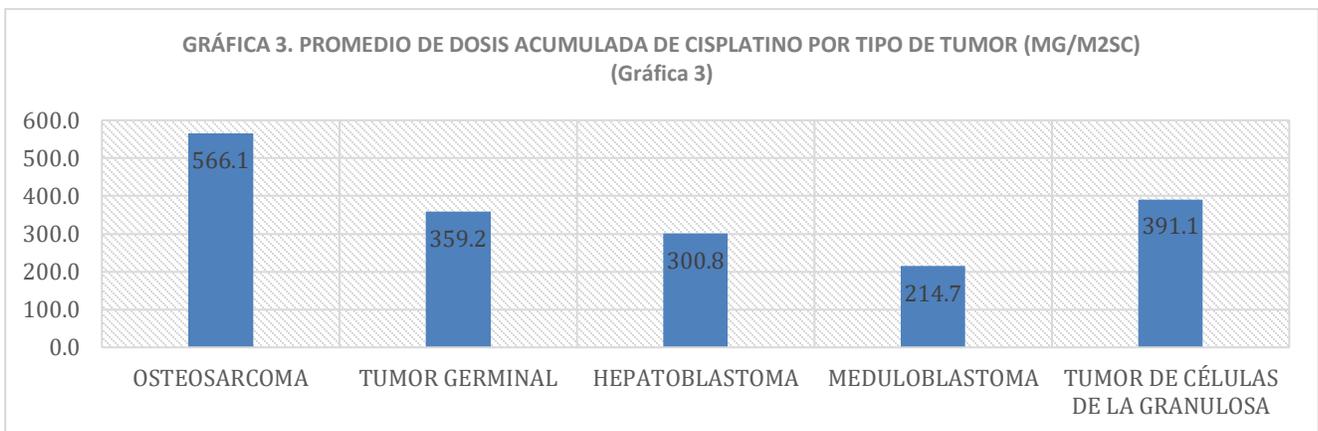


De las dosis acumuladas se observó una dosis máxima de 715 miligramos/m2sc y una mínima de 214.7 miligramos/m2sc, con mediana de 397.1 miligramos/m2sc y una media de 430 miligramos/m2sc. (tabla 5)

Mínima	214.7
Percentil 25	300
Mediana	397.8
Percentil 75	587.9
Máxima	715.9
Media	430.5

Tabla 5. Medidas de tendencia central de dosis acumulada de cisplatino (miligramos/m2sc)

Hablando por tipo de tumor y su relación con la dosis acumulada promedio, los pacientes con dosis acumuladas mas elevadas fueron los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma con un promedio de 566.1 miligramos/m2sc y los pacientes con dosis acumuladas mas bajas fueron los de diagnóstico de meduloblastoma con un promedio de 214.7 miligramos/m2sc (Gráfica 3)



ALTERACIÓN EN ELECTROLITOS SÉRICOS

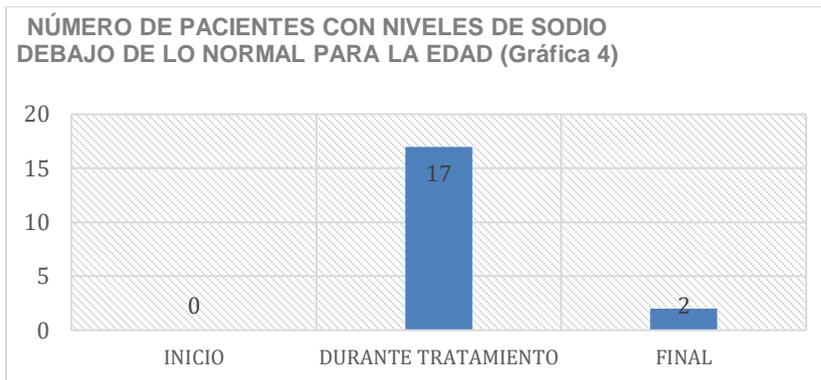
Se evaluaron los 20 pacientes ya que contaron con datos completos en el expediente.





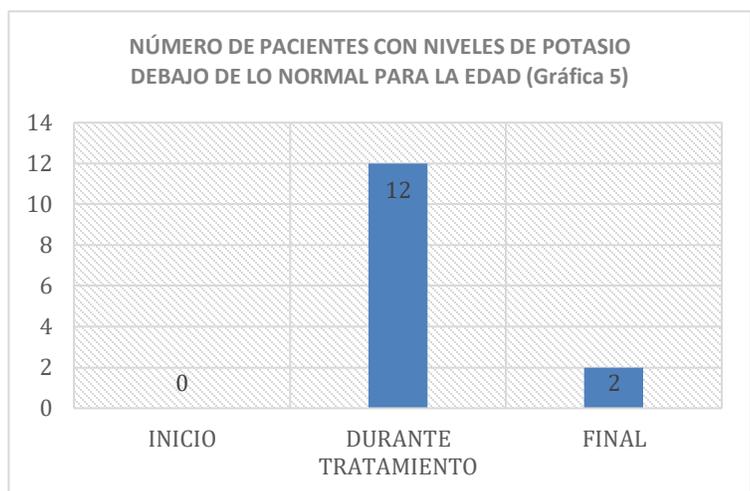
SODIO

De los 20 pacientes ninguno presentó hiponatremia previa a inicio de su tratamiento, 17 (85%) pacientes presentaron hiponatremia durante el tratamiento y solo 2 (10%) persistieron con hiponatremia posterior a finalizar tratamiento con cisplatino. (Gráfica 4.)



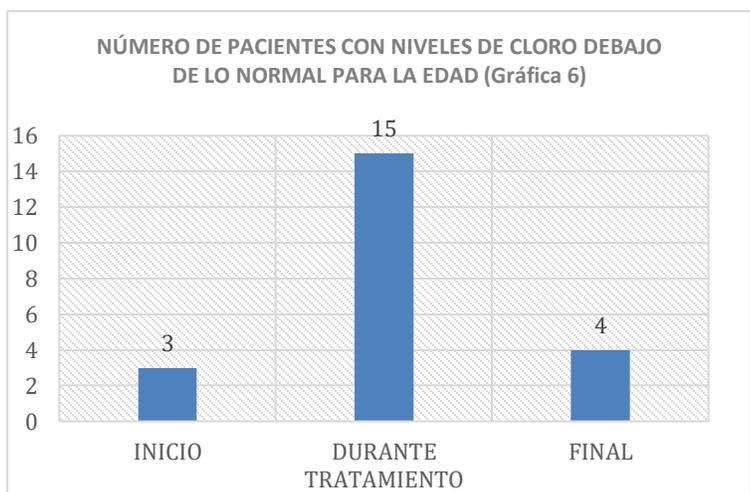
POTASIO

De los 20 pacientes, ninguno presentó hipokalemia previo al inicio del tratamiento, 12 pacientes (60%) presentaron hipokalemia durante el tratamiento y 2 pacientes persistieron con dicha alteración posterior a finalizar tratamiento. (Gráfica 5)



CLORO

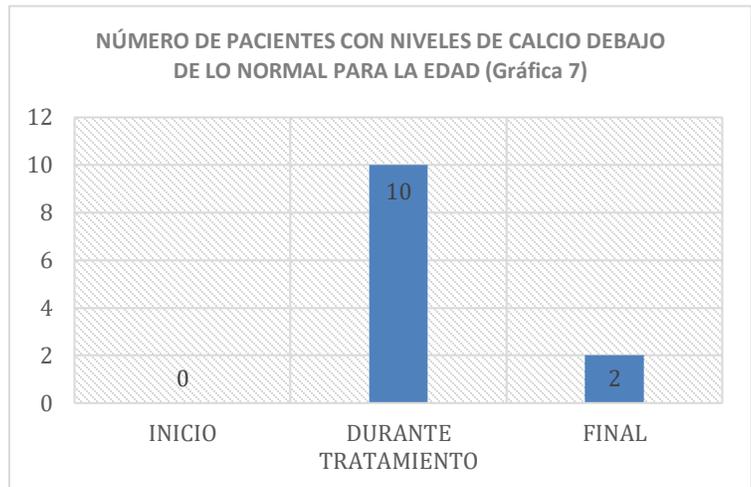
De los 20 pacientes, 3 pacientes (15%) presentaron alteraciones previo al inicio del tratamiento con cisplatino, 15 pacientes (75%) presentaron hipocloremia durante el tratamiento y 4 pacientes (20%) persistieron con hipocloremia posterior a término de tratamiento. (Gráfica 6)





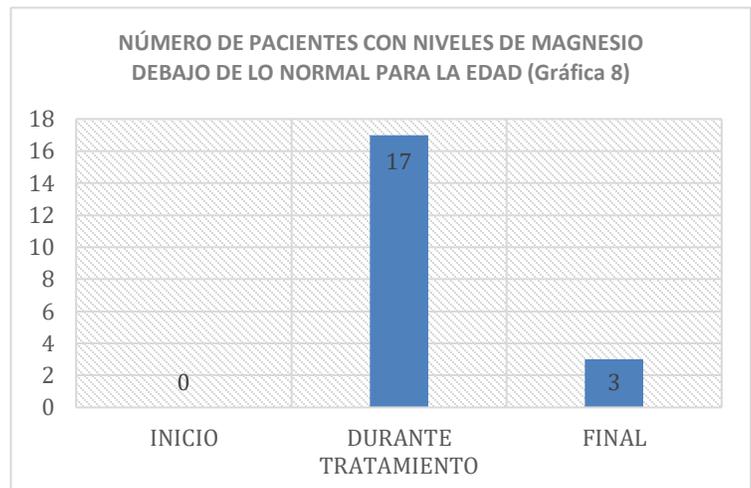
CALCIO

Ningún paciente presentó alteraciones antes de iniciar tratamiento, 10 pacientes (50%) presentaron hipocalcemia durante sus ciclos de quimioterapia y solamente 2 (10%) persistieron con hipocalcemia terminado el tratamiento. (Gráfica 7).



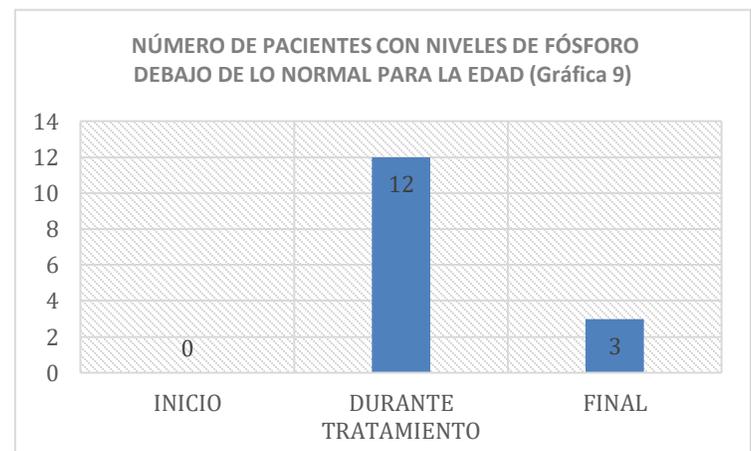
MAGNESIO

Previo todos los pacientes presentaron niveles de magnesio dentro de los parámetros de la normalidad, durante el tratamiento 17 pacientes (85%) presentaron hipomagnesemia y 3 pacientes persistieron con hipomagnesemia posterior al término del tratamiento (15%).



FÓSFORO

Previo al inicio de tratamiento ningún paciente presentó hipofosfatemia, durante el tratamiento 12 pacientes (60%) presentaron hipofosfatemia y solamente 3 presentaron hipofosfatemia posterior al termino del mismo. (Gráfica 9)



De los 20 pacientes solamente el 15% (3 pacientes) no presentaron alteraciones electrolíticas y el 85% (17 pacientes) lo presentaron de al menos un electrolito alterado (Gráfica 10)





EXAMEN GENERAL DE ORINA

De la muestra inicial de pacientes que son 20 individuos, solamente 12 de ellos contaba con examen general de orina de manera previa a inicio de cisplatino, por lo que serán los únicos incluidos en este apartado. (Gráfica 11).

PROTEINURIA

De estos 12 pacientes, 1 presento proteinuria en examen general de orina de manera previa a inicio de cisplatino (8.3%), durante el tratamiento 4 presentaron proteinuria (33.3%) y solamente 1 persistió con proteinuria al termino de cisplatino (8.3%).

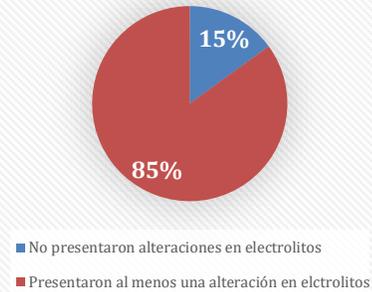
GLUCOSURIA

De los 12 pacientes incluidos ninguno presento glucosuria previa a tratamiento con cisplatino, durante el tratamiento 5 pacientes presentaron glucosuria (41.6%) y posterior a termino de cisplatino 1 paciente persistió con glucosuria (8.3%).

TASA DE FILTRADO GLOMERULAR

Todos los pacientes incluidos contaban con creatinina pre, durante y post tratamiento con cisplatino por lo que fue posible el cálculo de tasas de filtrado glomerular dependiendo su peso corporal, para los pacientes menores de 40 kilogramos se utilizo la fórmula de Schwartz y CKD-EPI para pacientes mayores de 40 kilogramos.

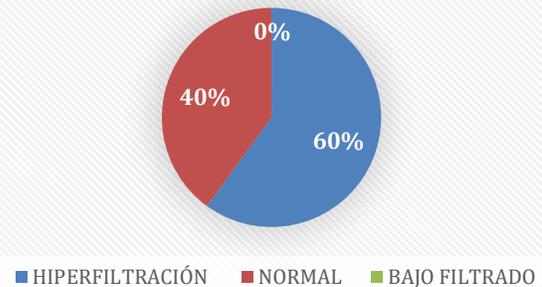
PORCENTAJE DE PACIENTES CON ALTERACION EN ELECTROLITOS (Gráfica 10)



EXAMEN GENERAL DE ORINA INICIAL (Gráfica 11)



FILTRADO GLOMERULAR PARA LA EDAD ANTES DE TRATAMIENTO (Gráfica 12)





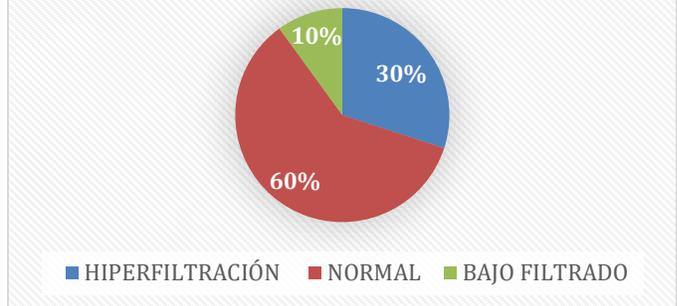
Las medidas de tendencia central para la filtración glomerular previo a inicio de tratamiento con cisplatino la tasa mínima encontrada fue de 96.8 mililitros/minuto/1.73 m², máxima de 200.6 mililitros/minuto/1.73, media de 138.2 mililitros/minuto/1.73 m² y mediana de 141.4 mililitros/minuto/1.73 m².

De los 20 pacientes previo a inicio de tratamiento 12 pacientes se encontraban en un estado de hiperfiltración (60%) y 8 pacientes con un filtrado glomerular normal (40%). (Gráfica 12)

Al final del tratamiento las medidas de tendencia central de los pacientes fueron una tasa de filtrado glomerular mínima de 75.9 mililitros/minuto/1.73 m², una máxima de 213.9 mililitros/minuto/1.73 m², una media de 133.4 mililitros/minuto/1.73 m² y una mediana de 129.6 mililitros/minuto/1.73 m².

De los 20 pacientes posterior al tratamiento con cisplatino 6 pacientes se encontraban en rangos de hiperfiltración (30%), 12 pacientes con una tasa de filtrado glomerular normal (60%) y 2 pacientes se encontraban con una tasa de filtrado glomerular baja (10%) (Gráfica 13%), encontrándose en estadio II de enfermedad renal crónica.

FILTRADO GLOMERULAR PARA LA EDAD DESPUÉS DE TRATAMIENTO (Gráfica 13)





11. DISCUSIÓN

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, el 85% de los pacientes pediátricos con tumores sólidos tratados con cisplatino, presentan alteraciones en electrolitos; de estos pacientes el diagnóstico más común fue el osteosarcoma y el sexo más afectado fue el femenino.

Haciendo la revisión de los electrolitos séricos el sodio y el magnesio son los que se presentaron mas alterados, con 17 pacientes cada uno que representan el 85%.

Las alteraciones estudiadas en el examen general de orina fueron la proteinuria y la glucosuria; en este apartado se incluyeron solamente 12 pacientes ya que no se contaba con examen general de orina previo a iniciar tratamiento con cisplatino; 41.6% presentaron glucosuria durante su tratamiento y solamente uno persistió; dicha paciente tenia diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y presento durante y posterior el tratamiento descontrolos glucémicos.

Hablando de la proteinuria el 33.3% la presentaron durante el tratamiento, el valor máximo fue de 100 miligramos/decilitro en un solo paciente el cual no persistió con dicha alteración.

Las tasas de filtrado glomerulares previas a tratamiento con cisplatino se encontraban con una media de media de 138.2 mililitros/minuto/1.73 m² y al término con una media de una media de 133.4 mililitros/minuto/1.73 m²; representando una disminución de 3,5%. Cabe recalcar que previo al tratamiento los pacientes se encontraban con un estado de hiperfiltración al inicio de tratamiento; Los valores normales de la TFG dependen de la edad, el sexo y la talla, y son de aproximadamente 126.5 ± 24 ml/min/1.73 m² en niños de 2 a 5 años y de 116.7 ± 20.2 ml/min/1.73 m² en escolares y adolescentes (20).

En algunas ocasiones se ha visto que la hiperfiltración está presente en niños con cáncer al momento del diagnóstico, como es el caso de la población en estudio y esto podría estar relacionado con un aumento de aminoácidos en pacientes que presentan una gran carga tumoral. Esta tasa de filtrado glomerular tiende a normalizarse después de la quimioterapia y esto nos puede indicar dos cosas, una disminución de la función renal por la quimioterapia o también deberse a la normalización de una tasa de filtrado glomerular inicialmente alta. (21). La pérdida de nefronas





provoca hipertrofia compensatoria en las restantes. Aunque estos cambios son inicialmente beneficiosos, pueden resultar en daño glomerular y contribuir al deterioro gradual del filtrado glomerular debido a la hiperfiltración. (22)

Posterior al término de tratamiento 2 pacientes que representaron el 10% estaban ya con disminución leve con una tasa de filtrado glomerular entre ≥ 60 –89 mililitros/minuto/1.73 m²

En un metaanálisis amplio haciendo comparación con literatura internacional, realizado por Schofield y colaboradores, se encontró que La prevalencia de la tasa de filtrado glomerular reducida varió del 5,9% al 48,1% y una prevalencia combinada del 29%. Respecto a la hipomagnesemia, su prevalencia osciló entre el 8,0% y el 71,4%, con una prevalencia combinada del 37%. Dichos datos coinciden con los resultados obtenidos en este estudio. (23)

Hay que tomar en cuenta que el estado de hiperfiltración y la proteinuria son de los marcadores mas importantes para la predicción de perdida de la función renal, la monitorización completa de exámenes generales de orina, obtención de tasas de filtrado glomerular, medición de electrolitos es de amplia importancia para la prevención y tratamiento de manera temprana de los pacientes recibiendo cisplatino dentro de su esquema de quimioterapia.





12. VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar de la concordancia de prevalencia de alteraciones renales con estudios internacionales y metaanálisis el tamaño de la muestra es pequeña lo que podría dar que nuestros resultados puedan no ser representativos de la población en general.





13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (Formato Vancouver)

1. Manohar, Sandhya, and Nelson Leung. "Cisplatin Nephrotoxicity: A Review of the Literature." *Journal of Nephrology*, vol. 31, no. 1, 5 Apr. 2017, pp. 15–25.
2. Kattner, Patricia, et al. "Compare and Contrast: Pediatric Cancer versus Adult Malignancies." *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 38, no. 4, Dec. 2019, pp. 673–682, <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09836-y>.
3. Ghosh, Sumit. "Cisplatin: The First Metal Based Anticancer Drug." *Bioorganic Chemistry*, vol. 88, July 2019, p. 102925, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>.
4. Makovec, Tomaz. "Cisplatin and Beyond: Molecular Mechanisms of Action and Drug Resistance Development in Cancer Chemotherapy." *Radiology and Oncology*, vol. 53, no. 2, 28 Mar. 2019, pp. 148–158, <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0018>.
5. Brunton, Laurence L, et al. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed., New York, McGraw-Hill Education, 2018.
6. Katzung, Bertram G. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed., New York, McGraw-Hill Education, 2018.
7. Riddell, Imogen A., and Stephen J. Lippard. "1. CISPLATIN and OXALIPLATIN: OUR CURRENT UNDERSTANDING of THEIR ACTIONS." *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*, 5 Feb. 2018, pp. 1–42, <https://doi.org/10.1515/9783110470734-001>.
8. Qi, Luyu, et al. "Advances in Toxicological Research of the Anticancer Drug Cisplatin." *Chemical Research in Toxicology*, vol. 32, no. 8, 29 July 2019, pp. 1469–1486, <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00204>.
9. Ruggiero, Antonio, et al. "Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Children: What Is the Best Protective Strategy?" *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, vol. 27, no. 1, 29 Sept. 2020, pp. 180–186, <https://doi.org/10.1177/1078155220961550>.
10. Ozkok, Abdullah, and Charles L. Edelstein. "Pathophysiology of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury." *BioMed Research International*, vol. 2014, 2014, pp. 1–17, <https://doi.org/10.1155/2014/967826>.
11. Curry, Joshua N., and James A. McCormick. "Cisplatin-Induced Kidney Injury: Delivering the Goods." *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 33, no. 2, Feb. 2022, pp. 255–256, <https://doi.org/10.1681/asn.2021121591>.
12. Volarevic, Vladislav, et al. "Molecular Mechanisms of Cisplatin-Induced Nephrotoxicity: A Balance on the Knife Edge between Renoprotection and Tumor Toxicity." *Journal of Biomedical Science*, vol. 26, no. 1, 13 Mar. 2019, <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0518-9>.





13. Tang, Chengyuan, et al. "Cisplatin Nephrotoxicity: New Insights and Therapeutic Implications." *Nature Reviews Nephrology*, vol. 19, no. 1, 13 Oct. 2022, pp. 53–72, <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00631-7>. Accessed 13 Feb. 2023.
14. Roderick Skinner. "Nephrotoxicity of cancer treatment in children". *Pediatric Health* (2010) 4(5), 519–538
15. Faubel S, Ljubanovic D, Reznikov L, Somerset H, Dinarello CA, Edelstein CL. Caspase-1-deficient mice are protected against cisplatin-induced apoptosis and acute tubular necrosis. *Kidney Int.* 2004; 66:2202–2213.
16. Jones D, Spunt S, Green D, Springate J. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 724-31.
17. Skinner R, Pearson ADJ, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, Craft AW. Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *Br J Cancer* 1998; 77: 1677-82.
18. Fujieda M, Matsunaga A, Hayashi A, Tauchi H, Chayama K, Sekine T. Children's toxicology from bench to bed – drug-induced renal injury. Nephrotoxicity induced by cisplatin and ifosfamide in children. *J Toxicol Sci* 2009; 34: SP251-SP257.
19. Hjorth, L., Wiebe, T. and Karpman, D. (2011) 'Hyperfiltration evaluated by glomerular filtration rate at diagnosis in children with cancer', *Pediatric Blood & Cancer*, 56(5), pp. 762–766. doi:10.1002/pbc.22971.
20. Salazar-Gutiérrez, M.L. et al. (2016) 'Concordancia de la Tasa de filtración glomerular con depuración de creatinina en orina de 24 Horas, Fórmulas de Schwartz y Schwartz Actualizada', *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 73(3), pp. 181–187. doi:10.1016/j.bmhmx.2016.05.002.
21. Isabel Zamora, I. (2008, January 1). Enfermedad renal crónica. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_2.pdf
22. Schofield, J., & Harcus, M. (2023, September 20). *Long-term cisplatin nephrotoxicity after childhood cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Pediatr Nephrology*. 10.1007/s00467-023-06149-9





14. RECURSOS

CONCEPTO	NÚMERO	COSTO UNITARIO (paciente, caso, muestra, encuesta, etc.)	SUBTOTAL
Recursos Materiales			
<i>Cédula de recolección (Hojas, impresión)</i>	100	1.50 MXN	150.00 MXN
Recursos Humanos			
Médico residente de pediatría	1	Salario establecido por la impreza	5,500 MXN
TOTAL			<u>5,650 MXN</u>

