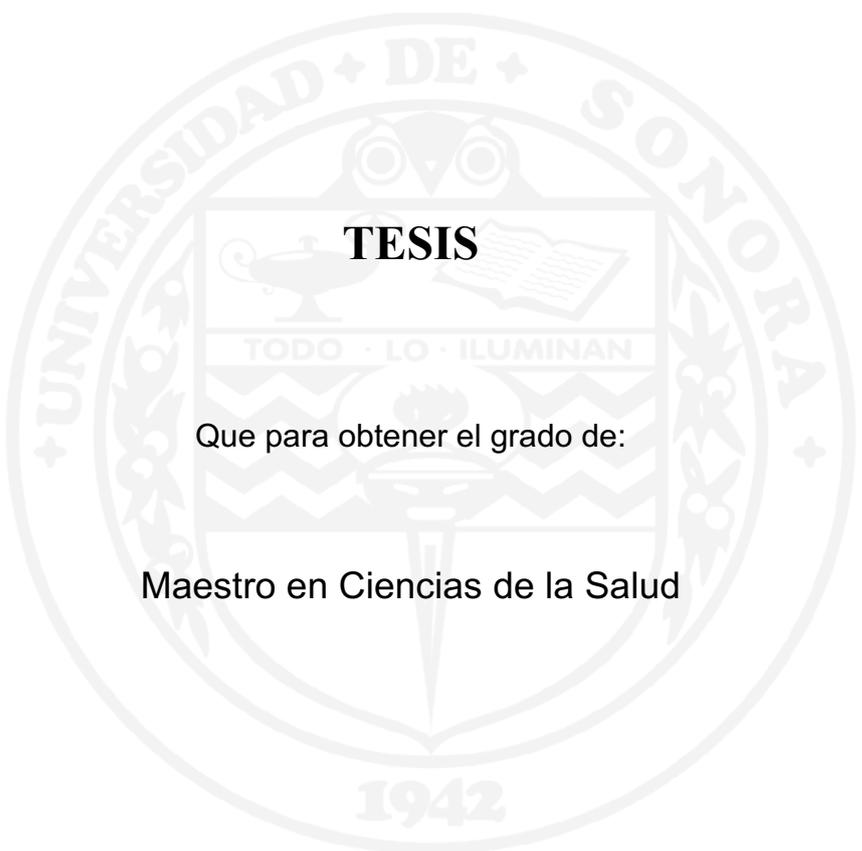


# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Evaluación bioquímica de la función renal en pacientes  
pediátricos oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica



**TESIS**

Que para obtener el grado de:

**Maestro en Ciencias de la Salud**

Presenta:

**Horacio David Cruz Aquino**

Hermosillo, Sonora

Enero 2019

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## ÍNDICE

	<b>Pág.</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	v
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	vi
<b>OBJETIVOS</b> .....	vii
<b>Objetivo general</b> .....	vii
<b>Objetivos específicos</b> .....	vii
<b>RESUMEN</b> .....	viii
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b> .....	3
<b>Medicamentos quimioterapéuticos nefrotóxicos</b> .....	3
Derivados del platino.....	3
Cisplatino.....	3
Farmacocinética.....	4
Toxicidad clínica.....	4
Tratamiento.....	4
Medicamentos alquilantes.....	5
Ifosfamida.....	5
Farmacocinética.....	6
Toxicidad clínica.....	6
Tratamiento.....	7
Medicamentos antimetabolitos .....	7
Metotrexate.....	7
Farmacocinética.....	7
Toxicidad clínica.....	8
Tratamiento.....	8
<b>Evaluación de la toxicidad renal</b> .....	9
Tasa de Filtración Glomerular (TFG).....	10

<b>Problemática actual en el manejo de quimioterapia en el paciente pediátrico .....</b>	<b>16</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>18</b>
<b>Diseño del estudio .....</b>	<b>18</b>
<b>Cálculo de la muestra.....</b>	<b>18</b>
<b>Población en estudio.....</b>	<b>20</b>
<b>Criterios de selección de pacientes .....</b>	<b>20</b>
Inclusión.....	20
Exclusión.....	20
Eliminación.....	20
<b>Definición de variables .....</b>	<b>21</b>
<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>21</b>
<b>Aspectos bioéticos de la investigación.....</b>	<b>24</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>25</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>36</b>
<b>Limitaciones del estudio.....</b>	<b>38</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>39</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>41</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>		<b>Página</b>
I	Variable dependiente e independiente para el estudio de los pacientes oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010-2017.....	22
II	Covariables clínicas estudiadas en los pacientes oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010- 2017.....	23
III	Diagnósticos oncológicos en pacientes expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010-2017.....	26
IV	Niveles de magnesio sérico estratificado según edad en pacientes oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010-2017.....	26
V	Características demográficas de los pacientes oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010-2017.....	27
VI	Evaluación de función renal mediante marcadores séricos y urinarios en pacientes oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010-2017.....	29

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada por la ecuación del método simple de depuración de creatinina y la ecuación ajustada al área de superficie corporal en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos del 2010 al 2017.....	30
2	Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada por la ecuación del método simple de depuración de creatinina y la fórmula de Schwartz en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos del 2010 al 2017.....	30
3	Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada por la ecuación de depuración de creatinina ajustada a la superficie corporal y la fórmula de Schwartz en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos del 2010 al 2017.....	31
4	Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada con la ecuación por el método simple y el gamagrama con $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos del 2010-2017.....	33
5	Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada con la fórmula de Schwartz y el gamagrama con $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos del 2010-2017.	33
6	Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada con la ecuación ajustada a la superficie corporal y el gamagrama con $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos del 2010-2017.....	34

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Identificar las diferencias entre los marcadores bioquímicos utilizados para evaluar la función renal y la concordancia entre las ecuaciones para estimar la tasa de filtración glomerular utilizadas en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) en niños tratados con citostáticos nefrotóxicos del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2017.

### **Objetivos Específicos**

1. Realizar análisis descriptivo en niños que recibieron tratamiento con medicamentos citostáticos nefrotóxicos
2. Evaluar la concordancia de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) entre el gamagrama con  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, el método simple de depuración de creatinina en orina de 24h, el ajustado al área de superficie corporal y la fórmula de Schwartz en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos.
3. Evaluar las diferencias del volumen de orina recolectado entre las mediciones con tasa de filtración glomerular  $>60\text{ml}/\text{min}$  y  $<60\text{ml}/\text{min}$ .

## RESUMEN

La nefrotoxicidad en niños con cáncer es uno de los efectos que ameritan vigilancia debido al uso terapéutico de medicamentos antineoplásicos como: cisplatino (CDDP), ifosfamida (IFM) y metotrexate (MTX). En la edad pediátrica es difícil evaluar la función renal, al no existir una manera directa para determinar la falla renal, el análisis de pruebas glomerulares y tubulares ayudan a conocer el grado de daño renal. La toxicidad renal en niños con cáncer siempre debe ser vigilada, ya que de presentarse en forma severa puede empobrecer el pronóstico oncológico.

El presente estudio tiene como objetivo identificar las diferencias entre los marcadores bioquímicos utilizados para evaluar la función renal y la concordancia entre las ecuaciones para estimar la tasa de filtración glomerular utilizadas en niños con cáncer

Estudio retrospectivo, transversal, en 51 casos de niños que recibieron citostáticos nefrotóxicos. Se clasificaron 33 casos sin toxicidad renal y 18 con toxicidad renal. Reportamos variables clínicas edad, peso, talla, reportes de urea, creatinina y tasa de filtración glomerular, sin diferencias significativas. El análisis de magnesio sérico posterior al segundo ciclo de quimioterapia mostró diferencias significativas en niños <2 años ( $t=3.61$ ;  $p=0.026$ ) y >2 años ( $t=4.01$ ;  $p<0.01$ ). No se observó concordancia entre las diferentes ecuaciones utilizadas para estimar la tasa de filtración glomerular.

Las conclusiones indican que los marcadores utilizados de manera habitual son ineficaces para detectar de manera temprana y distinguir a los pacientes que desarrollan toxicidad renal.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas los tratamientos basados en cirugía, poliquimioterapia y algunos casos de radioterapia han resultado en un incremento significativo de la supervivencia a cinco años en los niños y adolescentes; 80% de ellos se ha recuperado (Ruggiero *et al.*, 2017).

En consideración, para una vida normal de los pacientes que se someten a quimioterapia, es crucial reducir el desarrollo de efectos adversos asociados con la administración de la quimioterapia. Entre dichos efectos ocasionados por los medicamentos nefrotóxicos, se encuentra el deterioro en la función renal como resultado del daño ocasionado por estos medicamentos antineoplásicos (Ruggiero *et al.*, 2017). El 60% de los pacientes con cáncer tiene alguna forma de enfermedad renal, ya sea por efecto directo de la malignidad o por efectos indirectos no asociados con la malignidad (Perazella, 2012). Salahudeen y colaboradores (2013) observaron daño renal agudo en 12% de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de cáncer, de los cuales 45% resultó afectado en los primeros dos días de la admisión hospitalaria y, 55%, después de los primeros dos días. Según la clasificación de RIFLE se estadificaron 68% en riesgo, 21% en daño y 11% en falla.

Datos reportados en el Estudio de Niños Sobrevivientes a Cáncer con seguimiento de cinco años, indicaron enfermedad renal severa a largo plazo en un 0.5-0.8%, con un riesgo relativo 8.1 (IC 95%: 2.9-23.1) para presentar alguna forma de enfermedad renal en comparación con sus familiares (Ruggiero *et al.*, 2017). Algunos factores parecen incrementar el riesgo de toxicidad renal, primeramente, aquellos propios del fármaco; refiriéndonos al metabolismo tóxico de los medicamentos, el cual se lleva principalmente en las células del túbulo proximal a través de captación apical y el transporte basolateral, lo cual podría explicar en parte la nefrotoxicidad de algunos fármacos. Asimismo, se involucran también factores propios del huésped como la edad, el daño renal preexistente y la depuración renal de los fármacos (Ruggiero *et al.*, 2017).

En población infantil se han observado algunos factores de riesgo asociados con la toxicidad renal. Arga y colaboradores (2015) señalaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo y severidad de la nefrotoxicidad por cisplatino la edad de tratamiento, al observar que por cada año que incrementaba la edad, el riesgo disminuía en 23% (OR 0.76, IC 0.6-0.98)  $p=0.036$ ); y que por cada  $g/m^2$  que aumentaba la dosis de ifosfamida, incrementó 11% el riesgo de toxicidad renal ( $p=0.015$ ). Por su parte, Miyoshi y compañeros (2016) observaron en población adulta con cáncer pulmonar, que aquellos con enfermedad cardiovascular (OR: 11.7, IC: 2.14-57.2,  $p=0.002$ ) y con valor bajo de albúmina (OR: 6.99, IC: 1.28-38.2,  $p=0.025$ ) presentaban mayor riesgo de desarrollar nefrotoxicidad inducida por cisplatino. Se ha descrito que la mutación en el gen *SLC22A*, codificador del transportador catiónico orgánico tipo 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), disminuye el desarrollo de nefrotoxicidad por cisplatino, sin considerarse como factor protector (Filipski *et al.*, 2009).

## ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

### Medicamentos Quimioterapéuticos Nefrotóxicos

Los medicamentos quimioterapéuticos más relacionados con toxicidad renal son principalmente el cisplatino, ifosfamida y, con menor frecuencia, el metotrexate, la ciclofosfamida y el carboplatino (Sharbaf *et al.*, 2018).

#### Derivados del Platino

**Cisplatino.** También conocido como *cis*-diaminodicloroplatino fue sintetizado por primera vez por M. Peyrone en 1844. Su estructura fue elucidada por Alfred Werner en 1893 (Sharbaf *et al.*, 2018). Hasta 1960, Rosenberg en la Universidad de Michigan observó que era capaz de inhibir la división celular de *E. Coli*; ese mismo año se descubrieron sus propiedades citotóxicas. Descrito desde 1965 como inhibidor de la división celular, tomó interés en el tratamiento del cáncer junto con el paladio y otros metales. En 1969 observaron sus efectos antitumorales en modelos animales, tomando importancia a finales de 1970 en el tratamiento de tumores de células germinales (Sharbaf *et al.*, 2018). El cisplatino se ha utilizado en el tratamiento de cáncer a órgano sólido incluyendo cabeza, cuello, pulmón, testículo, ovario y mama (Shaloam & Tchounwou, 2014). El cisplatino es captado en la célula e internalizado por dos transportadores, principalmente: el transportador de cobre Ctr1, que realiza la captación del cisplatino dentro de las células en mamíferos, localizado en la membrana basolateral del túbulo proximal; además, del transportador catiónico orgánico tipo 2 (OCT2), codificado por el gen *SLC22A* (Shaloam & Tchounwou, 2014). Después de ser captado por la célula, el cisplatino se une a los residuos de purinas generando enlaces cruzados con las bases de purina, así como con el DNA (Miller *et al.*, 2010).

Entre los principales mecanismos de acción del cisplatino se encuentran: estrés oxidativo, al generar especies reactivas de oxígeno; inhibición de la síntesis proteica, asociada posiblemente a una disrupción del

núcleo y de la biosíntesis del ribosoma; depleción del glutatión, peroxidación lipídica, daño mitocondrial asociado a la reducción de la captación de calcio mitocondrial, inhibición de la Na/K ATPasa e inflamación como resultado de incrementar la producción de citocinas y quimiocinas como la IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 y el IFN- $\gamma$ , incluyendo TNF- $\alpha$  (Lameire *et al.*, 2011; Shaloam & Tchounwou, 2014), estos mecanismos que se encuentran involucrados en apoptosis y necrosis de las células tubulares renales, se manifiestan como: daño renal agudo (20-40%), hipomagnesemia (40-100%), síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal distal, hipocalcemia, síndrome perdedor de sal, defecto renal en la concentración, hiperuricemia, proteinuria transitoria (Lameire *et al.*, 2011). Sin embargo, el cisplatino puede ocasionar una disfunción renal severa, la cual se puede presentar hasta en 20% de los pacientes y una tercera parte de ellos la desarrolla a los pocos días de la dosis inicial (Oh *et al.*, 2014). Se describe una incidencia de daño glomerular de 10-80%, y de daño tubular de 30-100% en aquellos tratados con cisplatino (Arga *et al.*, 2015).

**Farmacocinética.** Se ha descrito que después de la administración intravenosa, el cisplatino muestra una semivida inicial de eliminación desde el plasma de 25 a 50 min; después de ese lapso, disminuyen las concentraciones del fármaco total (unido y libre) con una semivida mayor o igual a 24h (Oh *et al.*, 2014). Menos de 50% de la dosis se excreta en orina en cinco días, como metabolitos inactivos (Taketomo *et al.*, 2008).

**Toxicidad clínica.** La dosis acumulada de cisplatino y la frecuencia de administración incrementan la toxicidad renal (Miller *et al.*, 2010). El daño renal agudo es recuperable; sin embargo, tanto el daño renal crónico progresivo, la fibrosis túbulo intersticial crónica y las tubulopatías irreversibles crónicas también pueden presentarse (Perazella, 2012).

**Tratamiento.** La primera medida para reducir la toxicidad por cisplatino que se ha utilizado es la expansión de volumen con solución de cloruro de

sodio. En otros regímenes se ha incluido el uso de manitol y furosemida, aunque no hay buena evidencia de que los diuréticos provean un beneficio agregado (Oh *et al.*, 2014). Se ha descrito, asimismo, que la toxicidad principalmente renal aumenta en pacientes con niveles séricos bajos de magnesio. Yoshida y colaboradores (2014) evaluaron el efecto protector de administrar magnesio, previo a la administración del cisplatino en 521 pacientes con malignidad torácica; observaron una reducción en la incidencia de toxicidad renal; presentó toxicidad renal 14% de quienes recibieron magnesio vs 39% de aquellos a los que no se administró magnesio (OR de 0.26, IC 95% 0.13-0.41). En tanto, Oka y compañeros (2014) observaron en 85 pacientes con cáncer de pulmón tratados con cisplatino, que aquellos a los que se les administraron altos volúmenes de líquido y magnesio previo a la administración de cisplatino no tuvieron diferencias estadísticamente significativas de los niveles séricos de creatinina antes y después del tratamiento ( $p=0.12$ ), ni tampoco de la depuración de creatinina ( $p=0.25$ ).

La citoprotección renal en cisplatino se ha llevado a cabo no solo con sustancias que protegen a través de la fijación a cisplatino, si no también secuestrando radicales libres de oxígeno. Entre éstos, se han incluido el tiosulfato de sodio, amifostina, glutatión, dietil-ditiocarbamato y la L-metionina (Santini & Giles, 1999). Sin embargo, hasta el momento no existen terapias efectivas para revertir el daño renal agudo ni la disfunción tubular. El tratamiento dialítico se reserva para el daño renal agudo que manifiesta uremia, alteraciones metabólicas e hipervolemia (Perazella, 2012).

### **Medicamentos Alquilantes**

**Ifosfamida.** Es un pro-fármaco alquilante, conocido como oxazafosforina, utilizado en ciertos tipos de cáncer como: sarcomas, cáncer testicular y algunas formas de linfoma (Nissim *et al.*, 2006; Perazella, 2012). La ifosfamida debe ser oxidada por la actividad de los citocromos 3A5 (CYP3A5) y el CYP2B6, para adquirir su actividad antineoplásica. Esta oxidación ocurre a través de dos vías principalmente: a) la del carbono-4

cíclico, resultando en la formación de la 4-hidroxi-ifosfamida, la cual es descompuesta en mostaza de isofosforamida y acroleína; y b) vía la dicloroetilación de la cadena lateral, la cual da lugar a la formación del cloroacetaldehído (Nissim *et al.*, 2006). El CYP3A5 y el CYP2B6 está presentes en el riñón y en el hígado, el cloroacetaldehído puede ser producido en los túbulos proximales, sitio donde induce toxicidad (Nissim *et al.*, 2006). El mecanismo de acción a través del cual induce citotoxicidad es la formación de enlaces covalentes de su grupo alquilo con las macromoléculas celulares, al producir daño al DNA e inducir la apoptosis celular (Santini & Giles, 1999). Su mayor efecto adverso es el daño tubular renal, el cual puede ser ocasionado por la ifosfamida o a través de su principal metabolito: el cloroacetaldehído, producido 40 veces más que con la ciclofosfamida (Perazella, 2012). Algunos de los factores de riesgo para desarrollar daño renal descritos son exposición previa a cisplatino, dosis acumulada de ifosfamida  $>90\text{gr/m}^2$  y daño renal crónico subyacente (Perazella, 2012).

**Farmacocinética.** La ifosfamida tiene una semivida de eliminación en el plasma de 4 a 7h después de una dosis de  $1.8\text{ g/m}^2$  y de 11 a 15h a una dosis de  $3.8$  a  $5\text{g/m}^2$  (Perazella, 2012; Taketomo *et al.*, 2008)

**Toxicidad clínica.** Las manifestaciones nefrotóxicas incluyen daño tubular proximal o síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica y, adicionalmente, puede haber daño renal agudo, por lo común reversible, pero puede llegar a ser permanente. Siendo la presentación más frecuente la acidosis metabólica con hipofosfatemia, glucosuria y fosfaturia (Lameire *et al.*, 2011; Perazella, 2012). En cuanto a las complicaciones a largo plazo, se incluyen la tubulopatía proximal permanente (1%) y la fosfaturia renal en hasta 20%. Esta última puede causar osteomalacia o problemas de crecimiento en niños (Perazella, 2012). Entre otras complicaciones a largo plazo también se encuentran osteoporosis, nefropatía hipokalémica y arritmias cardiacas en algunos pacientes (Lameire *et al.*, 2011). Los hallazgos histopatológicos

revelan daño celular tubular, necrosis, edema, y alteraciones en la morfología de la mitocondria.

**Tratamiento.** El mesna es un uroprotector con valor limitado en el daño renal inducido por ifosfamida. El disminuir la dosis de ifosfamida ayuda, sin embargo, limita la eficacia en la actividad antineoplásica. El tratamiento es de soporte; con la reposición de las deficiencias electrolíticas, al monitorizar el daño renal crónico progresivo y en caso necesario, el uso de terapia de sustitución renal tumor (Lameire *et al.*, 2011; Perazella, 2012).

### **Medicamentos Antimetabolitos**

**Metotrexate.** Es un antimetabolito que interfiere con el metabolismo del ácido fólico. Después de haber ingresado en la célula, es poliglutamado, uniéndose a la dihidrofolato reductasa, con una afinidad 1000 veces mayor que el ácido fólico, inhibiendo la conversión de hidrofolato a tetrahidrofolato, anula las reacciones de transferencia de un solo carbono que son cruciales para la síntesis *de novo* de nucleótidos purínicos y de timidilato, lo que detiene la síntesis de DNA y RNA (Howard *et al.*, 2016). La dosis de 500mg/m<sup>2</sup> o más administrado intravenosamente es definida como alta dosis de metotrexate (Taketomo *et al.*, 2008). Es ampliamente utilizado para tratar malignidades hematológicas, y es esencial para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (Howard *et al.*, 2016; Perazella, 2012). Algunos factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad incluyen disminución del volumen intravascular, pH urinario ácido y enfermedad renal subyacente (TFG >60ml/min) (Perazella, 2012). El daño renal agudo se presenta en 2-12% de los pacientes (Howard *et al.*, 2016). La incidencia depende de los factores del huésped, las medidas de soporte utilizadas y la dosis de metotrexate (Taketomo *et al.*, 2008).

**Farmacocinética.** El metotrexate y su principal metabolito 7OH-metotrexate son filtrados por el glomérulo y secretados dentro del espacio urinario por los túbulos proximales (Perazella, 2012). La vida media a dosis de

menos de 30mg/m<sup>2</sup> es de 3-10h, a dosis alta es de 8-15h. El 90% se excreta a nivel renal sin modificarse, en forma de 7-OH metotrexate de 1-11% (Taketomo *et al.*, 2008).

**Toxicidad clínica.** La nefrotoxicidad es una complicación conocida con el uso de este medicamento a dosis altas (1-12g/m<sup>2</sup>), pero raramente ocurre con la dosis convencional. El daño renal agudo es resultado de la precipitación del metotrexate y/o el 7-OH metotrexate en los lúmenes tubulares distales (Howard *et al.*, 2016; Perazella, 2012). Sin embargo, la apoptosis/necrosis puede también desarrollarse asociada a los radicales libres de oxígeno, liberados como consecuencia de una disminución de la actividad de la adenosin deaminasa (Perazella, 2012). La nefropatía inducida por depósito de cristales, al inicio se manifiesta como una elevación asintomática de la creatinina sérica, con progresión a necrosis tubular y, más tarde, a daño renal severo (Howard *et al.*, 2016).

**Tratamiento.** Basado en los factores de riesgo, la prevención se enfoca en la repleción de líquido circulante antes y durante la administración de la infusión del medicamento; una dosificación apropiada del medicamento y la alcalinización de la orina (pH>7.1). El uso de líquidos promueve flujos urinarios altos, con una diuresis elevada. Protocolos pediátricos recomiendan al menos 2h de hiperhidratación con un mínimo de 200ml/m<sup>2</sup> por hora o 100-150ml/m<sup>2</sup> por hora, al iniciar 12hrs antes de comenzar la administración de la infusión de metotrexate, y continuando 24-48hrs o más si el paciente tiene una historia previa de toxicidad a metotrexate o desarrolla eliminación retardada del metotrexate (Howard *et al.*, 2016). En cuanto a la alcalinización de la orina, se sabe que el metotrexate y sus metabolitos son pobremente solubles en un pH ácido. Un incremento en el pH urinario de 6.0 a 7.0 incrementa de 5 a 8 veces la solubilidad del metotrexate y sus metabolitos (Howard *et al.*, 2016). Si el pH urinario se encuentra en 6.5, se sugiere administrar bicarbonato de sodio a dosis de 12.5mEq/m<sup>2</sup>; si el pH urinario se encuentra por <6.5, se sugiere administrar bicarbonato de sodio a 25mEq/m<sup>2</sup>, se debe monitorizar el

pH urinario cada hora. En pacientes con alcalosis sérica e inadecuada alcalinización de la orina, puede agregarse acetazolamida (200-500mg vía oral 4 veces al día) (Howard *et al.*, 2016)., con lo anterior se previenen la precipitación del metotrexate y sus metabolitos en los túbulos renales; y asimismo, se promueve la excreción del metotrexate para disminuir significativamente la nefrotoxicidad (Lameire *et al.*, 2011).

La reducción del 50% del medicamento es necesaria cuando la TFG estimada está entre 50 a 60ml/min; se debe considerar otro tratamiento alternativo cuando la TFG estimada se encuentra por debajo 10-30ml/min (Lameire *et al.*, 2011; Perazella, 2012).

El tratamiento de rescate se complementa con leucovorin; el cual restablece las reservas de ácido fólico después de la conversión de su metabolito activo, el 5-metiltetrahidrofolato, reduciendo la toxicidad por metotrexate (Lameire *et al.*, 2011; Perazella, 2012). Medidas terapéuticas actuales son indicadas con el uso de carboxipeptidasa G2 (CPGG2, Voraxaze®), enzima recombinante bacteriana, que rápidamente hidroliza al metotrexate en sus metabolitos inactivos, evitando el mayor daño renal y a otros tejidos (Lameire *et al.*, 2011; Perazella, 2012).

### **Evaluación de la Toxicidad Renal**

Como es sabido, el daño relacionado a quimioterapia puede afectar muchos componentes de la nefrona. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la evaluación del daño renal mediante la determinación de nitrógeno ureico (BUN), creatinina plasmática y proteinuria; sin embargo, estas evaluaciones proveen un panorama incompleto del daño renal (Ruggiero *et al.*, 2017). Los marcadores séricos como la urea y creatinina, llegan a elevar su concentración por arriba de lo normal en sangre cuando 70-80% de la masa renal epitelial se ha perdido y la TFG se encuentra reducida en 30-50% (Brøchner-Mortensen, 1985; Pfaller & Gstraunthaler, 1998) . El nivel alto de creatinina sérica tiene una especificidad de 100%, pero

solamente una sensibilidad de 60% para detectar la disminución de la función renal (Petersen *et al.*, 1999). La destrucción de una célula renal epitelial puede comprometer el funcionamiento adecuado de otras células y disparar una cascada de cambios degenerativos en células adyacentes e incluso células distantes; permite así la liberación de enzimas u otras moléculas proteicas dentro de la orina, y ofrece potencialmente un recurso para el diagnóstico no invasivo del daño renal (Pfaller & Gstraunthaler, 1998).

Las guías holandesas, inglesas, y norteamericanas están de acuerdo en que aquellos pacientes que reciben ifosfamida ( $>16\text{g/m}^2$ ), medicamentos derivados del platino ( $>450\text{mg/m}^2$ ), radioterapia renal o pacientes con nefrectomía, deberán considerarse pacientes de alto riesgo para desarrollar toxicidad renal (Children's Oncology Group, 2013; Skinner, Wallace, & Levitt, 2005). En estos casos, debe realizarse un tamizaje más intensivo con respecto a la proteinuria, presión arterial, TFG y daño tubular. La función glomerular puede evaluarse mediante la TFG, así como la proteinuria (siendo medida la cantidad de albúmina en orina). Se sugiere para la evaluación del daño tubular proximal, se realice determinación de electrolitos séricos como: magnesio, fosfato, bicarbonato, calcio, ácido úrico y glucosa; la evaluación se complementa con la determinación en orina de: reabsorción tubular de fosfato, fracción excretada de magnesio, fracción excretada de potasio y calciuria (Ruggiero *et al.*, 2017). La función tubular distal puede ser evaluada con pruebas de osmolalidad urinaria; así como la acidificación mediante el pH urinario (Ruggiero *et al.*, 2017). El monitoreo de proteínas de bajo peso molecular ( $\alpha 1$  microglobulina,  $\beta 2$  microglobulina) y alto peso molecular (albúmina) en orina pueden identificar de una manera relativamente temprana el daño de las unidades de filtración, glomérulos o el epitelio tubular urinífero durante el desarrollo de la falla renal (Pfaller & Gstraunthaler, 1998).

### **Tasa de Filtración Glomerular (TFG)**

La Tasa de Filtración Glomerular (TFG) es el mejor indicador de la función renal, pero sigue siendo un reto realizar su medición eficientemente y con

precisión en la práctica clínica. Conceptualmente, representa el volumen plasmático que puede ser completamente depurado de una sustancia determinada por unidad de tiempo (Mian & Schwartz, 2017). Es el producto de la filtración glomerular de una sola nefrona multiplicada por el número de nefronas funcionales de ambos riñones (Schwartz & Work, 2009). Es un indicador para evaluar la función renal, importante para el diagnóstico de daño renal agudo y crónico, determinante para la prescripción de fármacos nefrotóxicos y aquellos depurados por riñón; así como para monitorizar efectos adversos de algunos otros fármacos (Schwartz & Work, 2009). La TFG depende de la función de filtración del glomérulo, lo cual se lleva a cabo a través de una barrera de filtración glomerular compleja; ésta se compone de tres distintas estructuras (Singh & Satchell, 2011):

1) Endotelio glomerular fenestrado: son células altamente especializadas con áreas compuestas por numerosos poros transcelulares de 60-80nm de diámetro, los cuales se refieren como fenestraciones. Estas fenestraciones se encuentra cubiertas por un glucocalix (Rademacher & Sinaiko, 2009). El cual es una capa delgada parecida a un diafragma de gel compuesto por glicoproteínas y proteoglicanos, que excluyen las macromoléculas (cargadas) del ultrafiltrado (Roscioni *et al.*, 2014).

2) Podocitos: forman la parte más externa de la barrera de filtración glomerular. Así como brechas entre los podocitos, llamadas diafragmas de filtración o también conocidos como diafragma en hendidura, hacen a la barrea aún más restrictiva al agua y a las macromoléculas (Rademacher & Sinaiko, 2009).

3) Membrana basal glomerular: es una lámina basal especializada; constituida por una malla de colágenos y lamininas, la cual se adjunta de proteoglicanos cargados negativamente (Singh & Satchell, 2011).

En esta barrera glomerular los capilares glomerulares son altamente especializados, con alta permeabilidad al agua, pero poca permeabilidad a los solutos; son altamente resistentes a la fuga de macromoléculas, como

albúmina (Singh & Satchell, 2011). Además de las células mesangiales, existe matriz extracelular alrededor de las nefronas que ayudan a mantener la estructura y la función de la barrera glomerular (Roscioni *et al.*, 2014).

La TFG tiene una variación dinámica tan interindividual debido a la edad, género y tamaño corporal, así como también intraindividual debido al estado hídrico, actividad física y consumo proteico (Mian & Schwartz, 2017). La TFG no puede ser medida directamente, sin embargo, puede ser estimada al medir la depuración de un marcador que sea filtrado a nivel renal o estimado utilizando fórmulas predictivas. El método más común para medir la TFG está basado en el concepto de depuración, calculada por la depuración de una sustancia ( $C_x$  expresado en ml/min) de la siguiente manera:  $C_x = U_x V / P_x$ , donde  $V$  es el nivel del flujo urinario (ml/min);  $U_x$ , la concentración en orina de la sustancia; y  $P_x$ , la concentración de la sustancia en plasma. Siempre y cuando esta sustancia sea permeable a los capilares glomerulares, no sea sintetizada, transportada o metabolizada por el riñón y cuya depuración no renal sea despreciable, la depuración renal de ésta será esencialmente igual a la depuración plasmática de la sustancia provista, obteniendo la TFG al medir el nivel de desaparición de esta sustancia del plasma después de su administración (Mian & Schwartz, 2017; Schwartz & Work, 2009).

Existen sustancias no radioactivas que se utilizan para evaluar la TFG como: iotalamato, iohexol e inulina. Este último, polímero de fructosa de 5.2kDa, actualmente continúa siendo considerado el estándar de oro para estimar la TFG debido a sus propiedades. Técnicamente requiere una dosis de carga de inulina de 22.5mg/kg (Inutest® 25%; Fresenius, Linz, Austria), e inmediatamente se continua con una infusión intravenosa por 210 minutos, después se realiza un muestro en sangre y orina cada media hora en 5 ocasiones, cuyo promedio resultante determina la TFG; complicando su uso en la práctica clínica (Mian & Schwartz, 2017; Ocampo *et al.*, 2010; Salgado *et al.*, 2010; Schwartz & Work, 2009).

Se han utilizado isótopos radioactivos como: pentaacetato de dietilentriamina ( $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA), ácido etilendiaminotetraacético ( $^{51}\text{Cr}$ -EDTA) e

<sup>125</sup>I-iotalamato; la ventaja es que estos compuestos tienen bajo peso molecular, su fijación a proteínas y su eliminación renal son despreciables; además de ser sustancias de fácil administración, así como simplicidad, exactitud y precisión en su medición (Schwartz & Work, 2009). El inconveniente es que, al ser compuestos radioactivos, hay exposición de todo el cuerpo a radiación, aunque a dosis convencionales la radiación recibida es menor a la emitida en una radiografía de tórax (Salgado *et al.*, 2010). Otra consideración importante es que la fase de eliminación en pacientes con daño renal avanzado es significativamente prolongada; además que la eliminación extra renal del <sup>96m</sup>Tc-DTPA ocurre, así como la depuración plasmática del <sup>51</sup>Cr-EDTA excede la depuración urinaria en 6ml/min, limitando su uso como marcadores para medir la TFG. En conjunto, los radioisótopos son inferiores a la inulina para estimar la filtración glomerular, sin embargo, la depuración plasmática utilizando estos compuestos parece ser suficientemente exacta en la práctica clínica y para dar seguimiento a la TFG a través del tiempo (Salgado *et al.*, 2010).

En población infantil, frecuentemente utilizamos la estimación de la TFG mediante la depuración de la creatinina en orina. La creatinina se produce de manera constante y es eliminada predominantemente por filtración glomerular, empero, esto es influenciado por muchos factores como edad, género, raza, dieta y masa muscular (Mian & Schwartz, 2017; Safaei-Asl, Enshaei, Heydarzadeh, & Maleknejad, 2016). Aunque es eliminada en demasía por filtración glomerular, una pequeña cantidad (~10%) es excretada por secreción tubular y degradación gastrointestinal (Mian & Schwartz, 2017; Schwartz & Work, 2009). La depuración extra renal de la creatinina es relativamente baja en personas con función renal normal; no obstante, es mayor en pacientes con daño renal crónico, por lo cual los valores pueden estar falsamente elevados, especialmente en individuos con falla renal (Schwartz & Work, 2009). Sin embargo, el éxito de esta estimación depende de la precisión de la prueba utilizada para determinar la creatinina. Por tanto,

una mala medición de la creatinina sérica evalúa en forma errónea la función renal.

En la actualidad, los métodos más utilizados en la práctica clínica son el método de Jaffé y el método enzimático (Ou *et al.*, 2015; Salgado *et al.*, 2010).

El método de Jaffé descrito en 1886, utiliza hidróxido de sodio y ácido pícrico a 1% para determinar la creatinina en suero u orina filtrada libre de proteínas. El color amarillo anaranjado que se produce en esta reacción es medido en un fotómetro a 500-520 nm (Toora & Rajagopal, 2002). Sin embargo, esta reacción puede ser interferida por sustancias como ácido ascórbico, piruvato, albúmina, glucosa, creatina, hemoglobina, bilirrubinas, cetonas, triglicéridos, dopamina; y algunos antibióticos como cefalotina, cefazolina, ceftriaxona, ceftazidina y cefotaxima (Peake & Whiting, 2006; Safaei-Asl *et al.*, 2016).

El método enzimático se basa en el uso de las enzimas creatininasa, creatinasa y sarcosina oxidasa. En donde la creatinina es degradada por la creatininasa a creatina; posteriormente, la creatina es degradada a sarcosina y urea por la creatinasa, y finalmente la sarcosina con intervención de la sarcosina oxidasa es degradada en formaldehído, glicina y peróxido de hidrógeno, reacción que es medida espectrofotométricamente a 340nm (Peake & Whiting, 2006). En un estudio se compararon ambos métodos y se observó que tanto el método de Jaffé y el enzimático tuvieron buena correlación para medir la creatinina en suero ( $r= 0.971$  y  $0.990$  respectivamente); no obstante, el sesgo observado en promedio fue de  $-2.1\%$  para el método enzimático y  $11.7\%$  para el método de Jaffé, con respecto al método con cromatografía líquida asociado a espectrometría de masas utilizado por los autores (Ou *et al.*, 2015).

En la práctica clínica han surgido diferentes fórmulas para estimar la TFG dependiendo de si éstas se basan en creatinina sérica, creatinina en orina o cistatina C; variando en el ajuste según edad, género, raza, talla y/o

superficie corporal. En población infantil, algunas de estas fórmulas utilizadas son:

a) La fórmula de Schwartz: la cual se deriva de la medición de la relación entre la producción de creatinina y la masa muscular; de ahí se deriva la siguiente fórmula:  $TFGe = KL/Crs$ , en donde  $L$  corresponde a la talla en cm,  $Crs$  corresponde a la creatinina sérica en mg/dl, la  $K$  indica la constante de proporcionalidad en función de la excreción de creatinina urinaria por unidad de talla corporal, siendo: 0.45 para niños menores de 1 año, 0.55 niños de >1 año y niñas adolescentes, y de 0.7 para niños adolescentes; de ello se obtiene la TFG en mililitros por minuto por  $1.73m^2$  (Schwartz & Work, 2009).

b) Depuración de creatinina en orina de 24h por método simple: siendo  $TFGe = (V/Crs) \times (Cru)$ , en donde  $V$  corresponde al volumen en ml dividido en el número de minutos de la duración de la recolección (ej. 24hrs =1440mins),  $Crs$  corresponde a la creatinina sérica en mg/dl, y la  $Cru$  corresponde a la creatinina urinaria en mg/dl (Schwartz & Work, 2009).

c) Depuración de creatinina en orina de 24h ajustado a la superficie corporal: siendo  $TFGe = (V/Crs) \times (1.73m^2 \times Cru) / SC$ , en donde  $V$  corresponde al volumen en ml dividido en el número de minutos de la duración de la recolección (ej. 24hrs =1440mins),  $Crs$  corresponde a la creatinina sérica en mg/dl, y la  $Cru$  corresponde a la creatinina urinaria en mg/dl, la constante de  $1.73m^2$  se refiere al área de superficie corporal estandarizada para normalizar todas las variables en un promedio de 70kg,  $SC$  corresponde a superficie corporal calculada con la siguiente fórmula:  $SC = (4 \times \text{peso (kg)}) + 7 / (\text{peso} + 90)$  (Rodriguez & Huertes, 2014).

d) La fórmula de Counahan:  $TFGe = 0.43 \times t / Crs$ ; en donde  $t$  corresponde a la talla en cm, y  $Crs$  corresponde a la creatinina sérica en mg/dl (Schwartz & Work, 2009).

e) La fórmula Bedside-Schwartz:  $TFGe = 0.413 \times t / Crs$ ; en donde  $t$  corresponde a la talla en cm,  $Crs$  corresponde a la creatinina en mg/dl.

Considerando que para esta fórmula el método para medir la creatinina sérica debe ser el método enzimático (Schwartz *et al.*, 2009).

f) La ecuación simplificada: Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD, por sus siglas en inglés), la cual consiste:  $TFGe(ml\text{-}mim^{-1}\text{-}1.73(m^2)^{-1}) = 186.3 \times (Cr_s)^{-1.154} \times (e)^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es femenino}) \times (1.212 \text{ si es Afroamericano})$ ; en donde  $Cr_s$  corresponde a creatinina sérica en mg/dl y  $e$  corresponde a edad en años (Schwartz & Work, 2009).

g) Fórmula de Filler basada en cistatina C:  $91.62 \times (\text{cistatina C})^{-1.123}$  (Schwartz & Work, 2009).

h) Fórmula de Grubb basada en cistatina C:  $84.69 \times (\text{cistatina C})^{-1.680} \times 1.384$  en menores de 14 años (Schwartz & Work, 2009).

### **Problemática Actual en el Manejo de Quimioterapia en el Paciente Pediátrico**

Debido al uso de radioterapia y poliquimioterapia, la supervivencia a 5 años en los niños y adolescentes con cáncer ha mejorado significativamente, considerándose curados hasta 80% de ellos. Entre los efectos adversos más importantes que afectan el desarrollo del niño y de potencial morbilidad se encuentra el deterioro de la función renal, resultado del uso de medicamentos antineoplásicos nefrotóxicos (Ruggiero *et al.*, 2017). El cisplatino y la ifosfamida son los medicamentos más nefrotóxicos, utilizados en niños con cáncer, y con menor frecuencia el metotrexate (Sharbaf *et al.*, 2018). Los mecanismos principales mediante los cuales cada uno de estos medicamentos producen daño son diversos; resultan en daño tubular proximal, principalmente, y con menor frecuencia daño glomerular. Es importante monitorizar estos efectos adversos, ya que su desarrollo en forma severa hace necesario la suspensión del manejo, lo que empobrece el pronóstico del problema oncológico. En esta evaluación es importante la determinación del valor de la TFG; la cual es útil para conocer el estatus de la función renal inicial, así como para evaluar el desarrollo de daño renal y

necesaria para considerar el ajuste en la dosis de los citostáticos nefrotóxicos cuando la TFG se encuentra por debajo de 60ml/min, con el objetivo de reducir su toxicidad (Launay-Vacher *et al.*, 2009).

Sabemos que el estándar de oro para la estimación de la TFG es la valoración mediante la prueba con inulina, empero, requiere de una infusión continua y una medición periódica, lo cual complica su uso en la práctica clínica. Estimar la TFG a través de isótopos radioactivos, dado el costo y la necesidad de radiación, lo hacen poco práctico. Una alternativa útil en la práctica clínica ha llegado a ser el uso de la creatinina para estimar la tasa de filtración glomerular, sin embargo, conlleva ciertos problemas, ya que puede haber variaciones según edad, raza, masa muscular. Como consecuencia, han surgido diversas fórmulas para estimar la TFG basándose en los niveles de creatinina sérica o urinaria.

Es importante conocer la concordancia que existe entre las ecuaciones utilizadas en nuestro centro hospitalario durante seguimiento de los niños que reciben citostáticos nefrotóxicos, ya que una estimación errónea de la TFG conlleva una modificación en el tratamiento comprometiendo el pronóstico oncológico.

Dado que no existe una manera directa de evaluar la toxicidad renal, es conveniente conocer el comportamiento de las pruebas glomerulares (TFG, creatinina sérica) y tubulares (desequilibrio hidroelectrolítico) que nos permitan evidenciar la sospecha de daño renal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del Estudio

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

### Cálculo de la Muestra

Se estimó un tamaño muestral con la siguiente fórmula (Raosoft, 2004):

$$X=Z(c/100)2r(100-r)$$

$$N=N x/((N-1)E^2 + x)$$

$$E=\text{Sqrt}[(N - n)x/n(N-1)].$$

Considerando como valor de N al total de nuevos casos con diagnóstico de cáncer, tratados con quimioterapia nefrotóxica del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2017, con un total de 175 casos nuevos. Se consideró como valor de Z al intervalo de confianza de 95% (1.96), con un margen de respuesta (r) de 50% y un margen de error (E) de 5%. Se requiere como muestra representativa un total de 121 casos nuevos de niños con diagnóstico de cáncer en tratamiento con citostático nefrotóxico. Sin embargo, se reunieron un total de 73 casos de niños con neoplasia maligna, de los cuales solo 51 casos de niños tratados con citostático nefrotóxico del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre 2017 cumplió con los criterios de inclusión.

Del expediente clínico se obtuvieron las medidas somatométricas de peso (kg) y talla (cm). La superficie corporal se calculó con las siguientes fórmulas: para menores de 10kg de peso  $(\text{peso} \times 4 + 9) / 100$ , y en mayores de 10kg de peso:  $(\text{peso} \times 4 + 7) / \text{peso} + 90$  (Costeff, 1966).

Los valores de los marcadores bioquímicos para evaluar la función tubular y glomerular: urea, creatinina, magnesio y depuración de creatinina en orina de 24hrs, se recabaron del expediente clínico de cada uno de los casos. Se consideró como primera determinación a los niveles tomados después del primer ciclo de quimioterapia; en el caso de los niveles de magnesio sérico, la

segunda determinación hace referencia a los niveles tomados después del segundo ciclo de quimioterapia.

Las ecuaciones para estimar la TFG utilizadas en el estudio fueron:

a) La fórmula de Schwartz:  $TFGe = KL/Crs$ , en donde  $L$  corresponde a la talla en cm,  $Crs$  corresponde a la creatinina sérica en mg/dl, la  $K$ , a la constante de proporcionalidad en función de la excreción de creatinina urinaria por unidad de talla corporal, siendo: 0.45 para niños menores de 1 año, 0.55 niños de >1año y niñas adolescentes, y de 0.7 para niños adolescentes; se obtuvo la TFGe en mililitros por minuto por  $1.73m^2$  (Schwartz & Work, 2009).

b) Depuración de creatinina en orina de 24h por método simple, fórmula que es utilizada por el laboratorio clínico del HIES:  $TFGe = (V/Crs) \times (Cru)$ , en donde  $V$  corresponde al volumen en ml dividido en el número de minutos de la duración de la recolección (ej. 24hrs =1440mins),  $Crs$  corresponde a la creatinina sérica en mg/dl, y la  $Cru$  corresponde a la creatinina urinaria en mg/dl (Schwartz & Work, 2009).

c) Depuración de creatinina en orina de 24h ajustado a la superficie corporal:  $TFGe = (V/Crs) \times (1.73m^2 \times Cru) / SC$ , en donde  $V$  corresponde al volumen en ml dividido en el número de minutos de la duración de la recolección (ej. 24hrs =1440mins),  $Crs$  corresponde a la creatinina sérica en mg/dl, la  $Cru$  corresponde a la creatinina urinaria en mg/dl, la constante de  $1.73m^2$  se refiere al área de superficie corporal estandarizada para normalizar todas las variables en un promedio de 70kg, y  $SC$  corresponde a superficie corporal calculada con las fórmulas previamente mencionadas, según el peso correspondiente (Rodríguez & Huertes, 2014).

La TFG medida mediante gamagrama renal con  $^{99m}Tc$ -DTPA en niños tratados con citostáticos nefrotóxicos, fue utilizada para evaluar la concordancia con las ecuaciones utilizadas para estimar la TFG.

Se consideró toxicidad renal cuando los niveles séricos de magnesio medidos después del primer ciclo de tratamiento con citostático nefrotóxico, se encontraban por debajo del nivel recomendado según edad, <1.8mg/dl en

niños menores de 2 años y  $<1.7\text{mg/dl}$  en niños mayores de 2 años (Arga et al., 2015; English et al., 1999). Siendo éste el criterio que utilizamos para seleccionar los casos con nefrotoxicidad y distinguirlos de aquellos casos sin toxicidad.

### **Población en Estudio**

Casos de niños 1 mes - 18 años de edad con diagnóstico de neoplasia maligna que hayan recibido manejo con citostáticos nefrotóxicos (cisplatino, ifosfamida y metotrexate) del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2017 en el HIES.

### **Criterios de Selección de Pacientes**

#### **Inclusión**

1. Casos de niños 1 mes - 18 años de edad con neoplasia maligna.
2. Haber recibido tratamiento con citostáticos nefrotóxicos (cisplatino, ifosfamida y metotrexate) del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2017.
3. El expediente contaba con resultados de las mediciones de creatinina sérica, magnesio, peso, talla y depuración de creatinina durante su tratamiento.

#### **Exclusión**

1. Niños con daño renal previo.
2. Niños con malformación renal.
3. Niños que hayan recibido otros antineoplásicos nefrotóxicos previamente.
4. Niños cuyo expediente clínico no contaba con el resultado de las mediciones de creatinina sérica, urea, magnesio, peso, talla y depuración de creatinina.

#### **Eliminación**

1. Niños con daño renal secundario a otra etiología durante su seguimiento.

## **Definición de Variables**

La definición de las variables se muestran en las tablas I y II.

## **Análisis Estadístico**

El análisis estadístico descriptivo de las variables cuantitativas con distribución normal, se llevó a cabo con el promedio y desviaciones estándar, las variables cualitativas se analizaron mediante porcentajes. Los datos se analizaron en tablas de 2 x 2, se comparó el grupo con toxicidad renal contra el grupo sin toxicidad, los niveles séricos fueron categorizados en valores normales y alterados según el desarrollo de toxicidad renal. La normalidad de los datos se evaluó mediante las pruebas de Shapiro-Wilk en los nueve casos con gamagrama renal y en las 34 mediciones de volumen de orina recolectado en 24h. Para el análisis de la normalidad de las mediciones de la tasa de filtración glomerular, se evaluó con la prueba Kolmogorov-Smirnov. Todos los datos se organizaron en una tabla de Excel®, registrados según el tipo de escala de medición de cada variable utilizada, para posteriormente ser analizados con el programa estadístico IBM SPSS® versión 21.

Para evaluar las diferencias en edad, peso, talla, los niveles séricos de creatinina, urea, magnesio, depuración de creatinina en orina de 24hrs entre el grupo con y sin toxicidad renal posterior al primer ciclo de quimioterapia; así como, el volumen entre las muestras con TFG >60ml/min y aquellas con <60ml/min, se llevó a cabo mediante una prueba de *t* para muestras independientes, considerando diferencias significativas una  $p < 0.05$ .

Se utilizó el análisis gráfico de Bland-Altman para evaluar la concordancia entre las ecuaciones utilizadas para estimar la TFG y la estimación mediante gamagrama renal con  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  (Giavarina, 2015).

**Tabla I.** Variable dependiente e independiente para el estudio de los pacientes oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010-2017.

VARIABLE	CONCEPTO	MEDICIÓN	ESCALA	FUENTE
<b>DEPENDIENTE</b>				
<b>Toxicidad renal glomerular y tubular</b>	Desarrollo de daño renal funcional o estructural después de la exposición a uno o más medicamentos, tratamientos o toxinas exógenas	-Fórmula de Schwartz -Depuración de creatinina en orina ajustado a superficie corporal -Depuración de creatinina en orina 24h por método simple	Unidades: ml/min/.173m <sup>2</sup> -Cuantitativa continua	Medición en suero y medición en recolección de orina de 24h
		Nivel de creatinina y urea sérica	Unidades: mg/dl -Cuantitativa continua	Medición en suero por el método de Jaffé
		Magnesio sérico	Unidades: mg/dl -Cuantitativa continua	Medición en suero por método colorimétrico
		Volumen de orina recolectado en 24hrs	Unidades: ml -Cuantitativa continua	Medición en orina
<b>INDEPENDIENTE</b>				
<b>Quimioterapia citotóxica</b>	Antineoplásico con efecto secundario a nivel renal	NA	Cualitativa nominal	Historia clínica

NA= no aplica

**Tabla II.** Covariables clínicas estudiadas en los pacientes oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010-2017.

<b>COVARIABLES</b>				
<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>MEDICIÓN</b>	<b>ESCALA</b>	<b>FUENTE</b>
Edad	Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento hasta su inclusión en el estudio	Años cumplidos	Unidades: años -Cuantitativa discreta	Historia clínica
Tipo Cáncer	Neoplasia malignidad	NA	Cualitativa Nominal	Estudio histopatológico
Peso	Masa del cuerpo humano	Peso	Unidades: kg -Cuantitativa continua	Historia clínica
Talla	Altura de un individuo	Talla	Unidades: metros -Cuantitativa continua	Historia clínica
Sexo	Resultado de la combinación de los cromosomas sexuales	Género	Unidades: 1=Femenino 2=Masculino -Cualitativa nominal	Historia clínica

NA= no aplica

## **Aspectos Bioéticos de la Investigación**

El presente trabajo fue diseñado de acuerdo con los principios establecidos en la Ley General de Salud en Materia de Investigación, mediante el diseño de un protocolo de investigación basado en la revisión bibliográfica extensa que soporta con solidez científica el marco teórico del protocolo presentado. En relación a los aspectos bioéticos, se llevó a cabo la secrecía de los datos, para respetar el principio de confidencialidad de la información obtenida, los cuales fueron utilizados con fines de difusión científica o publicación, siempre dando conocimiento a los encargados del comité de Ética e Investigación del HIES quienes autorizaron el proceso de difusión dado que el protocolo ha sido revisado por dicha autoridad institucional quienes le aceptaron y aprobaron con el número de registro 00-1/2018.

## RESULTADOS

Se reunieron un total de 73 casos de niños con neoplasia maligna que recibieron citostáticos potencialmente nefrotóxicos (cisplatino, metotrexate, e ifosfamida) por primera vez del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2017 en el Servicio de Oncología Pediátrica del HIES. Se eliminaron 22 casos que no contaban con niveles séricos de magnesio, por ende, se analizó un total de 51 casos; de los cuales, 33 casos se clasificaron en el grupo “sin toxicidad renal” y 18 en el grupo “con toxicidad renal”. El rango de edad del total de los casos fue de 4 meses a 17 años.

La frecuencia de niños, según su diagnóstico oncológico, agrupados con y sin toxicidad renal se muestra en la tabla III, así como, las características demográficas y la frecuencia, según el citostático nefrotóxico recibido entre el grupo con y sin toxicidad renal, se muestran en la tabla IV.

La diferencia en los niveles séricos de magnesio entre el grupo con y sin toxicidad renal posterior al primer ciclo de quimioterapia no fue significativa en menores de 2 años ( $t=-0.267$ ;  $p=0.812$ ), tampoco en los mayores de 2 años ( $t=1.22$ ;  $p=0.239$ ). Sin embargo, posterior al segundo ciclo de quimioterapia, se encontró una diferencia significativa en ambos grupos de edad, menores de 2 años ( $t=3.61$ ;  $p=0.026$ ) y mayores de 2 años ( $t=4.01$ ;  $p<0.01$ ) (tabla IV).

No se observó diferencia significativa entre ambos grupos con respecto a la edad ( $t=-1.87$ ;  $p=0.069$ ), peso ( $t=-0.662$ ;  $p=0.512$ ) y talla ( $t=-1.58$ ;  $p=0.121$ ) (tabla V).

Se encontró que la mayoría de los casos con niveles bajos de magnesio pertenecía al grupo que recibió tratamiento con cisplatino (27.5%), y en menor frecuencia con ifosfamida (5.8%) y metotrexate (1.9%).

**Tabla III.** Diagnósticos oncológicos en pacientes expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010-2017.

	TOXICIDAD RENAL			
	SIN		CON	
	N=33	%	N=18	%
Osteosarcoma	4	12.2	5	27.8
Meduloblastoma	7	21.3	4	22.2
Tumor Germinal	2	6.0	3	16.6
Hepatoblastoma	3	9.0	1	5.6
Neuroblastoma	2	6.0	2	11.1
LNH*	3	9.0	1	5.6
LLA*	8	24.5	2	11.1
Retinoblastoma	1	3.0	0	0
Sarcoma de Ewing	1	3.0	0	0
Rabdomiosarcoma	1	3.0	0	0
Ependimoma	1	3.0	0	0

\*LNH=Linfoma no Hodgkin; \*\*LLA=Leucemia linfoblástica aguda

**Tabla IV.** Niveles de magnesio sérico estratificado según edad en pacientes oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010-2017.

Edad	TOXICIDAD RENAL				Valor p <sup>+</sup>
	SIN		CON		
	Media	DE	Media	DE	
<b>&lt;2años</b>					
1er Ciclo*	2.0	0.28	2.05	0.21	0.812
2o Ciclo*	2.1	0.47	1.22	0.25	<b>0.026</b>
<b>&gt;2años</b>					
1er Ciclo*	1.93	0.15	1.77	0.49	0.239
2o Ciclo*	1.86	0.12	1.46	0.38	<b>0.001</b>

<sup>+</sup>Prueba t para muestras independientes

\*=mg/dl

**Tabla V.** Características demográficas de los pacientes oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010-2017.

<b>TOXICIDAD RENAL</b>					
	<b>SIN</b>		<b>CON</b>		<b>Valor p*</b>
	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	
<b>Peso<sup>+</sup></b>	31.9	22.8	35.9	18.9	0.512
<b>Talla<sup>++</sup></b>	125.6	32.1	140.1	30.9	0.121
<b>Edad<sup>+++</sup></b>	7.8	4.7	10.4	5.1	0.069
<b>Género</b>	<b>N=33</b>	<b>%</b>	<b>N=18</b>	<b>%</b>	
Femenino	11	33.3	6	33.3	
Masculino	22	66.7	12	66.7	
<b>Citostático</b>					
Cisplatino	17	33.3	14	27.5	
Ifosfamida	4	7.9	3	5.8	
Metotrexate	12	23.6	1	1.9	

\*Prueba *t* para muestras independientes, <sup>+</sup>kg; <sup>++</sup>cm; <sup>+++</sup>años

Para los marcadores bioquímicos en sangre y orina: urea ( $t=-1.90$ ;  $p=0.071$ ), creatinina ( $t=-1.67$ ;  $p=0.105$ ) y TFG estimada por la ecuación ajustada a la superficie corporal ( $t=-0.647$ ;  $p=0.521$ ) no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (tabla VI). Entre los 22 casos excluidos y los 51 incluidos, no se observó diferencia significativa en el nivel de urea ( $t=1.79$ ;  $p=0.165$ ), creatinina ( $t=1.04$ ;  $p=0.306$ ) y TFG ( $t=-0.902$ ;  $p=0.078$ ), lo cual sugiere que todos los casos pertenecían a una población similar.

En los 51 casos el promedio de la TFG estimada por la ecuación por método simple de depuración de creatinina fue de  $86.16 \pm 41.64$  ml/min; por la ecuación ajustada a la superficie corporal fue de  $151.24 \pm 90.80$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$ ; y por fórmula de Schwartz, de  $186.69 \pm 74.36$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$ .

El análisis de Bland-Altman comparó la diferencia del promedio de la TFG de las diferentes ecuaciones (Bland & Altman, 1986). Se encontraron diferencias entre la ecuación por el método simple y la ajustada a la superficie corporal con un valor de  $t$  de 5.65, siendo la  $p < 0.01$ ; así como también entre el método simple y la fórmula de Schwartz con un valor de  $t$  de -8.22 y con una  $p < 0.01$ . Empero, se observó una significancia marginal al comparar el método de ajustado a la superficie corporal con respecto a la fórmula de Schwartz con un valor de  $t$  de -1.96 y una  $p=0.056$ .

En este análisis se observó que el método ajustado a la superficie corporal estimó  $65.07$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$  más que la ecuación por el método simple (figura 1); la fórmula de Schwartz estimó  $100.52$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$  más que la ecuación por el método simple (figura 2); y  $35.44$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$  más que la ecuación ajustada a la superficie corporal (figura 3).

En cuanto a la distribución de las mediciones entre la ecuación por el método simple y la ajustada a la superficie corporal, se observaron agrupadas en su mayoría entre  $70-180$  ml/min/ $1.73\text{m}^2$  con tendencia a ubicarse cerca de la media; sin embargo, no presentaron una distribución homogénea (figura 1).

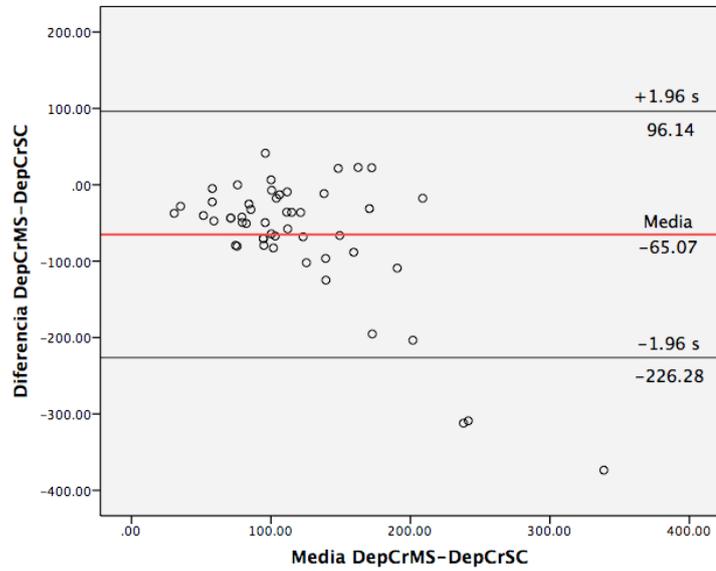
**Tabla VI.** Evaluación de función renal mediante marcadores séricos y urinarios en pacientes oncológicos expuestos a quimioterapia nefrotóxica de 2010- 2017.

TOXICIDAD RENAL					
	SIN		CON		
	Media	DE	Media	DE	Valor p <sup>+</sup>
<b>Creatinina*</b>	0.41	0.14	0.50	0.20	0.105
<b>Urea*</b>	18.09	7.50	25.55	15.70	0.071
<b>TFG**</b>	83.59	45.60	90.88	33.89	0.521

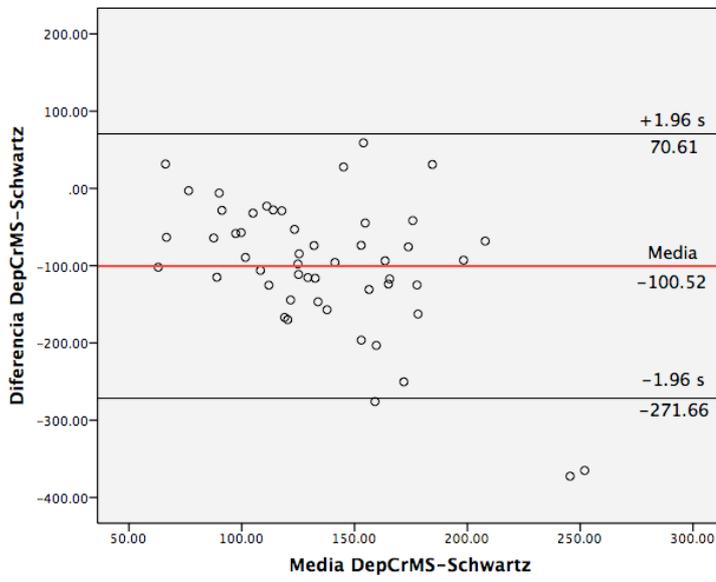
<sup>+</sup>Prueba *t* para muestras independientes

\*=mg/dl;

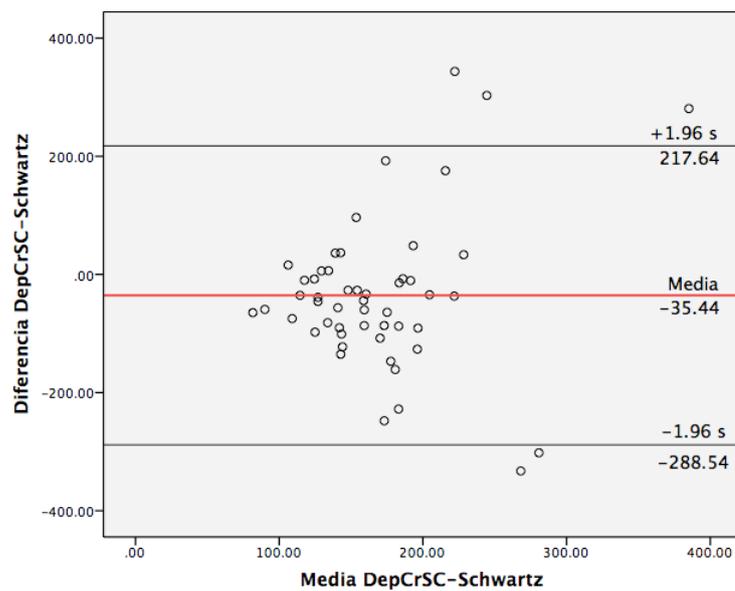
\*\*Tasa de filtración glomerular estimada por la ecuación ajustada a superficie corporal=ml/min



**Figura 1.** Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada por la ecuación del método simple de depuración de creatinina y la ecuación ajustada al área de superficie corporal en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos del 2010 al 2017.



**Figura 2.** Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada por la ecuación del método simple de depuración de creatinina y la fórmula de Schwartz en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos del 2010 al 2017.



**Figura 3.** Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada por la ecuación de depuración de creatinina ajustada a la superficie corporal y la fórmula de Schwartz en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos del 2010 al 2017.

Las mediciones entre  $100-150\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  de la ecuación por el método simple y la fórmula de Schwartz se distribuían a ambos lados de la media, no obstante, conforme aumentaba la TFG por arriba de  $150\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  los valores se alejaban más de la media, evidenciando una menor concordancia entre las mediciones obtenidas y una distribución no homogénea (figura 2).

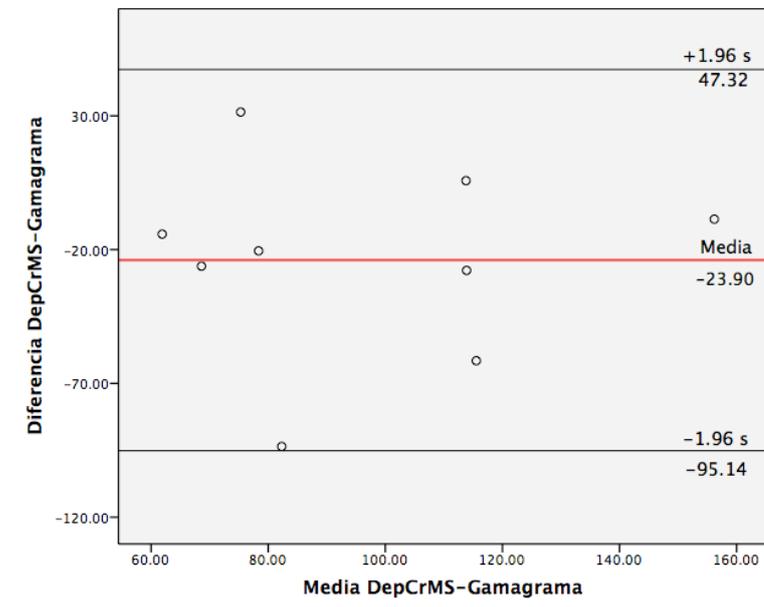
En las mediciones entre la ecuación ajustada a la superficie corporal y la fórmula de Schwartz, los valores se observaron agrupados en su mayoría entre  $80-200\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , sin presentar una distribución homogénea (figura 3).

En nueve casos de niños que contaban con gamagrama renal con  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ , se evaluó la concordancia entre este método y las ecuaciones utilizadas en el hospital. No se encontraron diferencias entre el promedio de las mediciones entre el gamagrama renal y la ecuación por método simple con una diferencia promedio de  $-23.90$  y un valor de  $t=-1.97$ , siendo la  $p=0.84$ ; tampoco con respecto a la ecuación ajustada a la superficie corporal con una diferencia promedio de  $-72.70$  y un valor de  $t=-1.65$ , con una  $p=0.136$ .

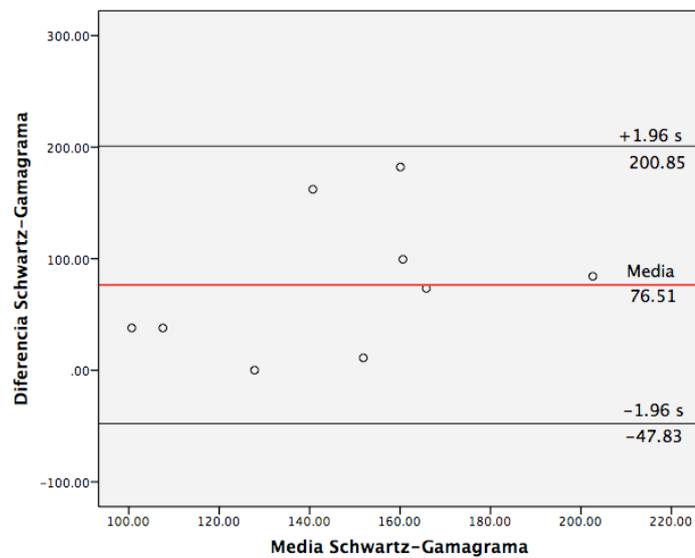
La fórmula de Schwartz mostró una diferencia significativa entre el promedio de las mediciones con respecto a la gamagrama renal con una diferencia promedio de  $76.51$ , un valor de  $t=3.61$  y una  $p<0.001$ .

La distribución de las mediciones entre el gamagrama renal, la ecuación por el método simple (figura 4) y la fórmula de Schwartz (figura 5) no fue homogénea; se observó una variación entre la media de las mediciones realizadas por el gamagrama y la realizada por las ecuaciones.

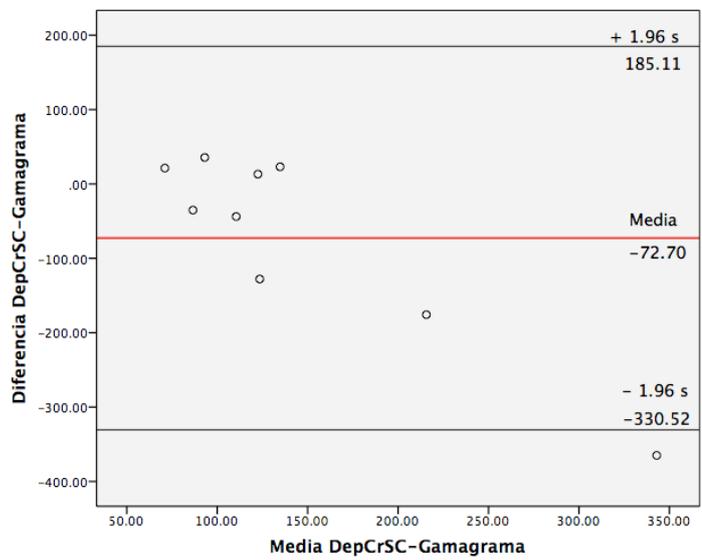
La distribución de las mediciones entre el gamagrama renal y la ecuación ajustada a la superficie corporal se concentró en los valores de  $70-150\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  con una aparente relación lineal de las variables ( $R=0.922$ ,  $p<0.01$ ), sin embargo, al analizar todos los valores en su totalidad, no observamos una distribución homogénea (figura 6).



**Figura 4.** Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada con la ecuación por el método simple y el gamagrama con  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos de 2010-2017.



**Figura 5.** Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada con la fórmula de Schwartz y el gamagrama con  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos de 2010-2017.



**Figura 6.** Concordancia entre la tasa de filtración glomerular estimada con la ecuación ajustada a la superficie corporal y el gamagrama con <sup>99m</sup>Tc-DTPA en niños expuestos a citostáticos nefrotóxicos de 2010-2017.

Se analizaron 34 muestras de niños con tratamiento oncológico con drogas nefrotóxicas, quienes presentaron recolección de orina de 24hrs para estimar la TFG. El volumen promedio obtenido en la recolección de orina de 24h para las muestras >60 ml/min fue de 979.50ml  $\pm$  674.40ml, en las muestras <60 ml/min fue de 521.42ml  $\pm$  454.65 ml; hubo una diferencia significativa en el volumen de orina recolectado entre ambos grupos (p=0.024). Considerando el valor de  $\pm$  60 ml/min, como volumen mínimo para el ajuste de dosis antineoplásica.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se analizaron casos de niños tratados con citostáticos nefrotóxicos en el HIES; no se observaron diferencias entre el grupo con y sin toxicidad renal en las mediciones somatométricas y los marcadores bioquímicos séricos y urinarios utilizados de manera habitual para evaluar la función renal. De tal forma, se evidenció la poca utilidad de estos marcadores para detectar de manera temprana a los pacientes que desarrollan toxicidad y diferenciarlos de los que no la desarrollan. Esto es relevante, debido a que los niños con cáncer tienen alto riesgo de desarrollar daño renal como efecto adverso al uso de medicamentos nefrotóxicos como parte del tratamiento oncológico, y sin buenos marcadores para detectar el daño renal, no es posible implementar intervenciones apropiadas para reducir el daño. Resultados similares a los nuestros fueron reportados por un estudio realizado en niños tratados con diversos agentes citostáticos, en quienes no se encontró diferencia en el nivel de creatinina antes y después de haber administrado el citostático (cisplatino;  $p=0.96$  e ifosfamida;  $p=0.99$ ); sin embargo, algunos marcadores, como el índice de N-acetil-b-D-glucosaminidasa en orina reportó ser útil para evaluar la toxicidad tubular por citostáticos (cisplatino  $p=0.007$  e ifosfamida  $p=0.006$ ) (Bárdi *et al.*, 2004).

Los niveles bajos de magnesio predominaron en los casos que recibieron cisplatino, con respecto a los otros citostáticos. Este hallazgo también fue descrito en un estudio retrospectivo en 44 pacientes tratados con cisplatino; en él, 52% de los pacientes desarrolló hipomagnesemia durante el tratamiento a dosis de  $70\text{mg}/\text{m}^2$  (Schilsky & Anderson, 1979). Algo similar se observó en un estudio de seguimiento a 50 pacientes tratados con cisplatino a dosis de  $50\text{mg}/\text{m}^2$ , donde se encontró una incidencia de hipomagnesemia de 41% después del primer ciclo de quimioterapia y de 100% posterior al sexto ciclo (Buckley, Clark, Meyer, & Pearlman, 1984). Esto puede explicarse debido a que el daño ejercido por el cisplatino sobre las células del túbulo proximal se presenta por diversos mecanismos como: estrés oxidativo,

activación de caspasas, activación de citoquinas, inducción de apoptosis; lo cual no sucede con ifosfamida y metotrexate en los que predomina solo un mecanismo de daño (Perazella, 2012).

La TFG es indispensable para la evaluación de la función renal en niños tratados con citostáticos nefrotóxicos, sin embargo, no está claro cuál es la ecuación más adecuada para estimar la TFG en estos pacientes. Al llevar a cabo el análisis de Bland-Altman, se observó baja concordancia entre las mediciones obtenidas de las ecuaciones entre sí y, además, con respecto a las mediciones obtenidas mediante gammagrama renal. Esto sugiere que las ecuaciones utilizadas en nuestro hospital para estimar la TFG no deben ser utilizadas de forma indistinta. El tamaño de muestra incluido no fue suficiente para validar la ecuación más adecuada para estimar la TFG en nuestra población de estudio. Resultados similares fueron reportados en un estudio sobre la diferencia en la prevalencia de daño renal crónico estadio 3, en donde observaron una mayor diferencia entre las ecuaciones basadas en creatinina con respecto a las basadas con cistatina C y una menor diferencia entre las ecuaciones basadas en creatinina, MDRM y CKD-EPI; así como, entre las ecuaciones basadas en cistatina C, CKD-EPICys y CKD-EPI mixta (Delanaye *et al.*, 2013). Resultados contrarios fueron observados en un estudio realizado en 615 pacientes Koreanos, de estos 21 contaban con gammagrama renal con DTPa; 16 con daño renal crónico estadio 4 y 5 con estadio 5, se observó buena concordancia entre la ecuación MDRD ajustada a población coreana (ecuación basada en creatinina sérica) y el gammagrama renal (Lee *et al.*, 2014). Esto puede explicarse, debido a que la ecuación utilizada en este estudio fue ajustada a población coreana por Lee y colaboradores; dicho ajuste mejoró la estimación de la TFG y generó una mayor aproximación al resultado obtenido mediante el aclaramiento de la inulina. Actualmente no existe una ecuación ajustada a población mexicana para estimar la TFG.

En nuestro estudio, las muestras con TFG baja (<60ml/min) presentaron volúmenes de orina más bajos de forma significativa, demostrando que el volumen de orina recolectado tiene influencia en la

medición de la TFG; estos hallazgos sugieren que el volumen de orina bajo influye en la validez de los resultados obtenidos por las ecuaciones utilizadas en nuestro hospital, Por ende, en algunos estudios como el realizado en 48 niños sometidos a trasplante renal, en el que se observó buena correlación entre la depuración de creatinina en recolección de orina de 4hrs y el gamagrama renal con  $^{96m}\text{Tc-DTPA}$  ( $r=0.8$ ), los autores supervisaron esta recolección de forma directa en su centro hospitalario, asegurándose de que fuera una muestra adecuada (Al-Harbi & Lireman, 1997).

Otro factor que puede influir en la medición de la TFG es el método utilizado para cuantificar la creatinina. En nuestro hospital se utiliza el método de Jaffé, cuya medición en los niveles de creatinina en suero y orina pueden variar debido a distintas sustancias presentes en el plasma y orina, lo que influye en el resultado de la TFG obtenido con las ecuaciones utilizadas en nuestro hospital (Peake & Whiting, 2006). Drion y colaboradores (2012) observaron en pacientes con daño renal crónico que el método de Jaffé sobreestimó los niveles de creatinina sérica hasta en 21% de los pacientes, en comparación a 0% del método enzimático; y que al estimar la TFG utilizando la fórmula MDRD, el método de Jaffé presentó una disminución en la categorización del estadio del daño renal crónico hasta en 12.3% de los sujetos con TFG  $>90\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  y cuando se utilizó el método enzimático la disminución del estadio ocurrió en 2.1 - 4.1% de los pacientes.

### **Limitaciones del Estudio**

Las limitaciones metodológicas pueden ser superadas en nuevos estudios prospectivos y multicéntricos que incluyan un tamaño de muestra apropiado. De esta forma, incrementar el poder estadístico de los hallazgos y aportar más evidencia.

## **CONCLUSIONES**

Los marcadores que utilizamos de manera habitual son ineficaces para detectar de manera temprana y distinguir los pacientes que desarrollan toxicidad renal, ya que en nuestra población de estudio no se observaron diferencias significativas entre las mediciones somatométricas y los marcadores bioquímicos de función tubular y glomerular, utilizados de manera habitual para evaluar la toxicidad renal.

No podemos utilizar de manera indistinta las ecuaciones para estimar la TFG, debido a que las mediciones obtenidas de las ecuaciones utilizadas en nuestro hospital no fueron equivalentes. En nuestro estudio, las mediciones de la ecuación ajustada a la superficie corporal presentaron mejor equivalencia con respecto a las mediciones obtenidas con el gammagrama renal, sin embargo, se requiere de una población mayor para evaluar si este resultado es reproducible.

El volumen bajo recolectado en la depuración de creatinina en orina es una variable que influye en la subestimación de la TFG.

## **Recomendaciones**

Es importante estandarizar la recepción de muestras en orina para estimar la TFG por parte del laboratorio de nuestro hospital.

Como personal médico, debemos asegurar que el volumen recolectado de orina sea adecuado, para evitar el procesamiento de muestras con un volumen bajo, lo que conlleva una subestimación de la TFG.

Es prudente considerar la medición de creatinina en suero y orina por un método enzimático, dadas las observaciones sobre la imprecisión del método colorimétrico para la evaluación de la TFG en niños en tratamiento con citostáticos. La utilidad podría ser evaluada en estudios prospectivos, al comparar técnicas de medición de la TFG más sensibles.

Asimismo, es relevante estandarizar la técnica más adecuada para estimar la TFG en los pacientes con sospecha de daño renal. Con el propósito de enseñar a los estudiantes en formación la ecuación más apropiada para estimar la TFG, como parte de la evaluación de la función renal en niños del HIES. Lo que nos permitirá identificar con mayor precisión el daño renal y optimizar la toma de decisiones clínicas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Al-Harbi, N., & Lireman, D. (1997). Comparison of three different methods of estimating the glomerular filtration rate in children after renal transplantation. *American Journal of Nephrology*, 17(1), 68–71. <https://doi.org/10.1159/000169074>
- Arga, M., Oguz, A., Pinarli, F. G., Karadeniz, C., Citak, E. C., Emeksiz, H. C., ... Soylemezoglu, O. (2015). Risk factors for cisplatin-induced long-term nephrotoxicity in pediatric cancer survivors. *Pediatrics International*, 57(3), 406–413. <https://doi.org/10.1111/ped.12542>
- Bárdi, E., Oláh, A. V., Bartyik, K., Endreffy, E., Jenei, C., Kappelmayer, J., & Kiss, C. (2004). Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatric Blood and Cancer*, 43(6), 668–673. <https://doi.org/10.1002/pbc.20143>
- Bland, M. J., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet*, 327(8476), 307–310. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8)
- Brøchner-Mortensen, J. (1985). Current status on assessment and measurement of glomerular filtration rate. *Clinical Physiology*, 5(1), 1–17. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.1985.tb00742.x>
- Buckley, J. E., Clark, V. L., Meyer, T. J., & Pearlman, N. W. (1984). Hypomagnesemia After Cisplatin Combination Chemotherapy. *Archives of Internal Medicine*, 144(12), 2347–2348. <https://doi.org/10.1001/archinte.1984.00350220063013>
- Children's Oncology Group. (2013). Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer Children's Oncology Group. *Monrovia (CA): Children's Oncology Group, (Version 4.0)*, (October), available online: [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org). <https://doi.org/10.1287/isre>.

- Costeff, H. (1966). A simple empirical formula for calculating approximate surface area in children. *Archives of Disease in Childhood*, 41(220), 681–683. <https://doi.org/10.1136/adc.41.220.681>
- Delanaye, P., Bruyere, O., Moranne, O., Lutteri, L., Krzesinski, J., & Cavalier, E. (2013). Creatinine-or cystatin C-based equations to estimate glomerular filtration: Impact on the epidemiology of chronic kidney disease. *Biochimica Clinica*, 37, S217. Retrieved from [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71436048%5Cnhttp://www.sibioc.it/upload/bc/37/SS/917\\_189-291\\_Monday.pdf%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=03930564&id=doi:&atitle=Creatinine-or+cystatin+C-based+eq](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71436048%5Cnhttp://www.sibioc.it/upload/bc/37/SS/917_189-291_Monday.pdf%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=03930564&id=doi:&atitle=Creatinine-or+cystatin+C-based+eq)
- Drion, I., Cobbaert, C., Groenier, K. H., Weykamp, C., Bilo, H. J., Wetzels, J. F., & Kleefstra, N. (2012). Clinical evaluation of analytical variations in serum creatinine measurements: Why laboratories should abandon Jaffe techniques. *BMC Nephrology*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-133>
- English, M. W., Skinner, R., Pearson, A. D. J., Price, L., Wyllie, R., & Craft, A. W. (1999). Dose-related nephrotoxicity of carboplatin in children. *British Journal of Cancer*, 81(2), 336–341. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690697>
- Filipski, K. K., Mathijssen, R. H., Mikkelsen, T. S., Schinkel, A. H., & Sparreboom, A. (2009). Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 86(4), 396–402. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.139>
- Giavarina D. (2015). Understanding Bland Altman analysis Lessons in biostatistics. *Biochimica Medica*, 25(2), 141–151. <https://doi.org/10.11613/BM.2015.015>
- Howard, S. C., McCormick, J., Pui, C.-H., Buddington, R. K., & Harvey, R. D. (2016). Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *The Oncologist*, 21(12), 1471–1482. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0164>

- Lameire, N., Kruse, V., & Rottey, S. (2011). Nephrotoxicity of anticancer drugs - An underestimated problem? *Acta Clinica Belgica*, 66(5), 337–345. <https://doi.org/10.2143/ACB.66.5.2062585>
- Launay-Vacher, V., Etessami, R., Janus, N., Spano, J. P., Ray-Coquard, I., Oudard, S., ... Stefani, L. (2009). Lung cancer and renal insufficiency: Prevalence and anticancer drug issues. *Lung*, 187(1), 69–74. <https://doi.org/10.1007/s00408-008-9123-5>
- Lee, H. S., Rhee, H., Seong, E. Y., Lee, D. W., Lee, S. B., & Kwak, I. S. (2014). Comparison of glomerular filtration rates calculated by different serum cystatin C-based equations in patients with chronic kidney disease. *Kidney Research and Clinical Practice*, 33(1), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2013.11.001>
- Mian, A. N., & Schwartz, G. J. (2017). Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 24(6), 348–356. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.09.011.Measurement>
- Miller, R. P., Tadagavadi, R. K., Ramesh, G., & Reeves, W. B. (2010). Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*, 2(11), 2490–2518. <https://doi.org/10.3390/toxins2112490>
- Miyoshi, T., Misumi, N., Hiraike, M., Mihara, Y., Nishino, T., Tsuruta, M., ... Ichiki, M. (2016). Risk Factors Associated with Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Patients with Advanced Lung Cancer. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 39(12), 2009–2014. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00473>
- Nissim, I., Horyn, O., Daikhin, Y., Nissim, I., Luhovyy, B., Phillips, P. C., & Yudkoff, M. (2006). Ifosfamide-induced nephrotoxicity: Mechanism and prevention. *Cancer Research*, 66(15), 7824–7831. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-1043>
- Ocampo, J. H., Rosales, A. T., & Castellanos, F. R. (2010). Comparison of four methods for measuring glomerular filtration rate by inulin clearance in

- healthy individuals and patients with renal failure. *Nefrologia*, 30(3), 324–330. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10238>
- Oh, G. S., Kim, H. J., Shen, A. H., Lee, S. Bin, Khadka, D., Pandit, A., & So, H. S. (2014). Cisplatin-induced kidney dysfunction and perspectives on improving treatment strategies. *Electrolyte and Blood Pressure*, 12(2), 55–65. <https://doi.org/10.5049/EBP.2014.12.2.55>
- Oka, T., Kimura, T., Suzumura, T., Yoshimoto, N., Nakai, T., Yamamoto, N., ... Hirata, K. (2014). Magnesium supplementation and high volume hydration reduce the renal toxicity caused by cisplatin-based chemotherapy in patients with lung cancer: A toxicity study. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 15(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-70>
- Ou, M., Song, Y., Li, S., Liu, G., Jia, J., Zhang, M., ... Yu, C. (2015). LC-MS/MS method for serum creatinine: Comparison with enzymatic method and Jaffe method. *PLoS ONE*, 10(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133912>
- Peake, M., & Whiting, M. (2006). Measurement of serum creatinine--current status and future goals. *The Clinical Biochemist. Reviews*, 27(4), 173–184. <https://doi.org/10.1159/000321381>
- Perazella, M. A. (2012). Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(10), 1713–1721. <https://doi.org/10.2215/CJN.02780312>
- Petersen, L. J., Petersen, J. R., Talleruphuus, U., Møller, M. L., Ladefoged, S. D., Mehlsen, J., & Jensen, H. Æ. (1999). Glomerular filtration rate estimated from the uptake phase of 99mTc-DTPA renography in chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 14(7), 1673–1678. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.7.1673>
- Pfaller, W., & Gstraunthaler, G. (1998). Nephrotoxicity testing in vitro - What we know and what we need to know. *Environmental Health Perspectives*, 106(SUPPL. 2), 559–569. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106559>

- Rademacher, E. R., & Sinaiko, A. R. (2009). Albuminuria in children. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 18, 246–251. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e3283294b98>
- Raosoft. (2004). Sample Size Calculator by Raosoft, Inc. *Sample Size*. Fecha de consulta: 30 de enero del 2019. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2621-5>.
- Rodriguez, F., & Huertes, B. (2014). Función Renal Pediatría. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos En Pediatría*, (1), 21–35.
- Roscioni, S. S., Heerspink, H. J. L., & Zeeuw, D. De. (2014). Microalbuminuria : target for renoprotective therapy PRO. *Kidney International*, 86(1), 40–49. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.490>
- Ruggiero, A., Ferrara, P., Attinà, G., Rizzo, D., & Riccardi, R. (2017). Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(12), 2605–2614. <https://doi.org/10.1111/bcp.13388>
- Safaei-Asl, A., Enshaei, M., Heydarzadeh, A., & Maleknejad, S. (2016). Correlation between cystatin C-based formulas, Schwartz formula and urinary creatinine clearance for glomerular filtration rate estimation in children with kidney disease. *Journal of Renal Injury Prevention*, 5(3), 157–161. <https://doi.org/10.15171/jrip.2016.33>
- Salahudeen, A. K., Doshi, S. M., Pawar, T., Nowshad, G., Lahoti, A., & Shah, P. (2013). Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(3), 347–354. <https://doi.org/10.2215/CJN.03530412>
- Salgado, J. V., Neves, F. A., Bastos, M. G., França, A. K., Brito, D. J., Santos, E. M., & Salgado Filho, N. (2010). Monitoring renal function: Measured and estimated glomerular filtration rates - A review. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 43(6), 528–536. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2010007500040>

- Santini, V., & Giles, F. J. (1999). The potential of amifostine: from cytoprotectant to therapeutic agent. *Haematologica*, *84*(11), 1035–1042.
- Schilsky, R. L., & Anderson, T. (1979). Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Annals of Internal Medicine*, *90*(6), 929–931. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-90-6-929>
- Schwartz, G., Munoz, A., Schneider, M. F., Mak, R. H., Kaskel, F., Warady, B. A., & Furth, S. L. (2009). New Equations to Estimate GFR in Children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, *20*(3), 629–637. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287>
- Schwartz, G., & Work, F. (2009). Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *4*(11), 1832–1843. <https://doi.org/10.2215/CJN.01640309>
- Shaloam, D., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, *740*(1), 364–378. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.025>. Cisplatin
- Sharbaf, F., Farhangi, H., & Assadi, F. (2018). Prevention of chemotherapy-induced nephrotoxicity in children with cancer. *International Journal of Preventive Medicine*, *8*(1), 76. [https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm\\_40\\_17](https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_40_17)
- Singh, A., & Satchell, S. C. (2011). Microalbuminuria: Causes and implications. *Pediatric Nephrology*, *26*(11), 1957–1965. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-1777-1>
- Skinner, R., Wallace, H., & Levitt, G. (2005). *United Kingdom Children's Cancer Study Group (Late Effects Group) (2a ed.)*.
- Taketomo, C., Hodding, J., & Kraus, D. (2008). *Pediatric Dosage Handbook (15a ed., p. 271–272, 654–655, 813–816.)*. México, D.F.
- Toora, B. D., & Rajagopal, G. (2002). Measurement of creatinine by Jaffe's reaction - Determination of concentration of sodium hydroxide required for maximum color development in standard, urine and protein free filtrate of serum. *Indian Journal of Experimental Biology*, *40*(3), 352–354. <https://doi.org/10.1126/science.1055071>

Yoshida, T., Niho, S., Toda, M., Goto, K., Yoh, K., Umemura, S., ... Ohe, Y. (2014). Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: A retrospective study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 44(4), 346–354. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyu004>