

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA



**NEFROTOXICIDAD POSTQUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON PATOLOGIAS NEOPLASICAS**

REALIZADO POR:

PEREIRA M, ADRIANA G

RÍVERO R, JESÚS D

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO ANTE LA UNIVERSIDAD DE
ORIENTE COMO REQUISITO PARCIAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

MÉDICO CIRUJANO

Barcelona, Noviembre de 2010

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA



**NEFROTOXICIDAD POSTQUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON PATOLOGIAS NEOPLASICAS**

Moschella, Filomena

Asesor Académico

Firma

Solórzano, Yorki

Asesor Académico

Firma

Barcelona, Noviembre de 2010

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA



**NEFROTOXICIDAD POSTQUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON PATOLOGIAS NEOPLASICAS**

Moschella, Filomena

Asesor Académico

Solórzano, Yorki

Asesor Académico

Zerpa, José

Bermúdez, Ketty

Barcelona, Noviembre de 2010

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso y a mi Divino Niño por iluminarme y darme fuerza en los momentos más difíciles durante mi carrera y colocar en mi camino personas maravillosas que de una u otra forma han contribuido a lograr esta meta.

A mis padres, Reynaldo y Olga, por ser las bases de mi fortaleza y temple en todo lo que me propongo, por sembrar los valores de respeto, responsabilidad y humildad en mí, son ejemplos dignos a seguir, no me basta la vida entera para agradecerles; son el tesoro máspreciado que tengo, los amo.

A mis hermanas Carmen, Gaby y Mafe mis pequeñas, son mi adoración, por regalarme ratitos de alegría, por ustedes va todo este sacrificio, espero que sea un ejemplo a seguir.

A Gabriela, Rafa, David y Thomas, amigos y compañeros de carrera, por estar conmigo en las buenas y en las malas, por no dejarme desfallecer en los momentos más difíciles.

A mis grandes amigos de la infancia, Mayra, Isa, Fran y Paty, por aconsejarme y compartir conmigo esa experiencia tan maravillosa como es la vida de estudiante, se les quiere y recuerda siempre, gracias por esos buenos momentos.

Pereira M., Adriana G.

A Dios Todopoderoso, por llenarme de salud, fortaleza y voluntad a lo largo de mi carrera. Te doy gracias por iluminar y guiar mis pasos por el sendero de la humildad y del bien.

A mis abuelos, María Teresa Oviedo y Juan Cancio Regardiz, cuya luz de amor, alegría y comprensión, guío mi recorrido a lo largo de toda mi carrera, desempeñándose como padres y amigos, estando presente en todos los momentos de mi vida, compartiendo mis alegrías y tristezas. Gracias por estar a mi lado y formar parte de mi corazón.

A mi madre, Irene Soledad Oviedo, por todo el apoyo y ayuda, que me alentó a seguir adelante durante mi carrera. Gracias mama te quiero mucho.

A mis hermanos, Marjhon Tarache, Saúl Loreto y en especial a Samuel Loreto por escuchar mis peticiones desde el cielo. Gracias los quiero mucho.

A mi esposa, Lelysmar Best, quien ha sabido comprenderme brindándome todo su amor a lo largo de mi vida, compartiendo momentos de triunfos y derrotas. Gracias por la paciencia y el amor que me has dedicado.

A mis hijos Aurymar de Jesús y Sebastian David, soles de mi vida, que irradian mi corazón de bellos momentos “Los Amo” mis gotitas de amor. Gracias por haber llegado a mi vida.

Rívero R., Jesús D.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Filomena Moschella, nuestro asesor, por su destacada participación, quien abrió sus brazos brindándonos su apoyo incondicional y dedicación, en la elaboración de este trabajo científico, mostrándonos el valor de la perseverancia y el camino hacia el triunfo.

Al Dr. Yorki R. Solórzano, por su por su invaluable participación, paciencia, comprensión y entera disponibilidad al brindarnos su tiempo y esfuerzo, aportando los instrumentos necesarios para el análisis de los datos recolectados de este estudio.

A las Licenciadas, Técnicos y Trabajadores que laboran en el Departamento de Registro Estadístico de Salud del Anexo Pediátrico del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, por su colaboración, al brindarnos su tiempo de manera desinteresada.

A los Licenciados, Alegría Guzmán, Esther Contreras y Pablo Pereda, pertenecientes al personal de laboratorio del Anexo Pediátrico del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, por ofrecernos la información y tiempo necesario en la realización de este trabajo.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	vi
ÍNDICE	vii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	x
RESUMEN.....	xiii
INTRODUCCIÓN.....	15
CAPITULO I.....	25
EL PROBLEMA	25
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
1.2 OBJETIVOS.....	26
1.2.1 Objetivo General	26
1.2.2 Objetivo Específicos.....	26
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	27
CAPITULO II.....	29
MARCO TEÓRICO	29
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	29
2.2 BASES TEORICAS	32
2.2.1 Cáncer Pediátrico	32
2.2.2 Quimioterapia.....	34
2.2.3 Toxicidad renal.....	37

2.2.4 Methotrexate.....	39
2.2.5 Ifosfamida y Ciclofosfamida	41
2.2.6 Cisplatino y sus análogos	42
2.2.7 Pruebas de funcionalismo renal.....	46
2.2.8 Características Químicas –cualitativas	49
CAPITULO III	69
MARCO METODOLÓGICO	69
3.1 Tipo de investigación	69
3.2 Población y muestra	69
3.2.1 Población	69
3.2.2 Muestra.....	70
3.2.3 Criterios para el estudio.....	71
3.3 Materiales y equipos.....	72
3.4 Métodos	72
3.4.1 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	72
3.4.2 Interpretación y evaluación de los datos obtenidos.....	73
3.5 Presentación y Análisis de la Información	80
CAPITULO IV	81
RESULTADOS	81
4.1 Presentación de Resultados	81
CAPITULO V	107
DISCUSIÓN.....	107

CAPITULO VI.....	110
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	110
6.1 CONCLUSIONES.....	110
6.2 RECOMENDACIONES	112
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	113
APENDICE	122
APENDICE A	122
METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:.....	1

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRAFICO N° 1: Uroanálisis post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.....	81
GRAFICO N° 2: Depuración de creatinina post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidades Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.....	82
GRAFICO N° 3: Proteinuria post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.....	83
GRAFICO N° 4: Fracción de excreción de ácido úrico en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.....	85
GRAFICO N° 5: Depuración de creatinina post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.....	86
GRAFICO N° 6: Uroanálisis post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.....	87

GRAFICO N° 7: Urea post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008	88
GRAFICO N° 8: Creatinina post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica. Anexo Pediátrico , Hospital Universitario Dr. Luis Razatti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.....	89
GRAFICO N° 9: Depuración de creatinina post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.....	90
GRAFICO N° 10: Proteinuria post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.....	92
GRAFICO N° 11: Calciuria post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.....	94
GRAFICO N° 13: Sodio post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.	97
GRAFICO N° 14: Potasio post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario	

Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008	99
GRAFICO N° 15: Calcio post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.	101
GRAFICO N° 16: Fosforo post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.	103
GRAFICO N° 17: Gases venosos post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razatti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000- Diciembre 2008.....	105

Nefrotoxicidad Postquimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Adriana Pereira y Jesús Rívero. Departamento de Pediatría, Unidad Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona - Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, documental, de corte transversal. Objetivo: Determinar nefrotoxicidad post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas, según edad, sexo y esquema quimioterapéutico, de acuerdo a pruebas de funcionalismo renal, tomando en consideración solo los resultados patológicos. Muestra: 100 pacientes. Resultados: **Alteraciones del funcionalismo glomérulo-tubular:** Uroanálisis: EQ6 (100%). **Alteraciones del funcionalismo glomerular:** Urea: elevada EQ3 (50%) y disminuida EQ15 (100%), EQ14 (66.67%), EQ7 (62,5 %); Creatinina: elevada EQ8 (11,11%) y disminuida EQ3 (50%), Depuración de creatinina elevada EQ12, 15 y 17 (100%) y disminuida EQ13 (50%); Proteinuria: rango nefrótico EQ9 y EQ16 (50%). **Alteraciones del funcionalismo tubular:** Calciuria 24 horas: Hiper calciuria EQ3, EQ14, EQ15, EQ16 y EQ17 (100%). Fracción de excreción de ácido úrico: Hiperuricosuria EQ15 (100%). Electrolitos séricos: Sodio: Hipernatremia EQ4 y 17 (100%) e Hiponatremia EQ3 (50%); Potasio: Hiperpotasemia EQ1 (14,28%) e Hipopotasemia EQ17 (100%); Calcio: Hiper calcemia: EQ16 (25%) e hipocalcemia EQ15 (66,67%); Fosforo: Hiperfosfatemia EQ3 (100%) e Hipofosfatemia EQ6 (50%). Gases venosos: Acidosis metabólica EQ13 (66,67%) y alcalosis metabólica EQ14 (33,33%), Acidosis respiratoria EQ8 (20%) y alcalosis respiratoria EQ8 y EQ9 (11,11%). Con respecto al grupo etario la edad es inversamente proporcional a la nefrotoxicidad. De acuerdo al

sexo, no existen diferencias significativas, se demuestra la homogeneidad de la población, siendo el sexo no determinante en las alteraciones.

Palabras claves: Cáncer Pediátrico, Quimioterapia, Toxicidad Renal.

INTRODUCCIÓN

La aparición de la Oncología Pediátrica como especialidad nace como respuesta a una demanda de la profesión médica y de la sociedad en general para cubrir una necesidad evidente, como es la de proporcionar asistencia médica a un grupo de niños que padecen enfermedades malignas. El reducido número de casos de cáncer en la edad pediátrica, en relación con los adultos, dificulta la obtención de conclusiones tanto desde el punto epidemiológico como terapéutico a los grupos aislados de Oncología Infantil (Pacheco, 2006). El cáncer en niños es relativamente poco frecuente, representa sólo un 2 % del total de casos de cáncer, el resto se presenta en adultos. A pesar de esta baja frecuencia constituye la segunda causa de muerte en niños mayores de 4 años, lo que lo convierte en un problema de salud pública (Pereira et al 2003).

Actualmente, el cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de un año, superada sólo por los accidentes. En el primer año de vida ocupa el tercer lugar, superada también por la mortalidad derivada de las malformaciones congénitas. La incidencia anual para todos los tumores malignos en niños menores de 15 años es de 12,45 por cien mil niños (Pacheco, 2006).

Los progresos obtenidos en la segunda mitad del siglo XX en el diagnóstico, tratamiento y curación de las enfermedades malignas del niño y del adolescente, constituyen uno de los logros más significativos en el campo de la Oncología y puede asemejarse a otros múltiples logros alcanzados por la Pediatría (Vargas, 2000).

Nuevos medicamentos se han incorporado al uso clínico contra cuadros patológicos que antes no admitían tratamiento o se prestaban sólo a formas locales de terapia, como cirugía y radiación. Por tanto, existe diversidad de especialidades pediátricas utilizan hoy en día la quimioterapia contra enfermedades neoplásicas o no (Calabresi y Chabner, 2003).

Cerca de dos terceras partes de los niños con cáncer se tratan de manera eficaz con cirugía, radioterapia, quimioterapia y una combinación de estas modalidades (20). Casi nunca hay una opción única y en general los pacientes reciben tratamientos combinados intentando con ello conseguir el mayor beneficio terapéutico posible. Esta forma de actuar llamada Tratamiento Multidisciplinario, constituye uno de los grandes logros de la oncología moderna (Valero y Hortobagyi, 1997).

Gilman condujo las primeras experiencias clínicas con la mostaza nitrogenada para el tratamiento del cáncer. Faber, en el Hospital para Niños de Boston, fue de los primeros clínicos en investigar la utilidad de los anti fólicos en la leucemia de la infancia. Los efectos fueron rápidos y dramáticos. Las leucemias frecuentemente entraban en remisión durante periodos breves. Sin embargo, la brevedad de la misma y los resultados uniformemente mortales de los pacientes tratados condujeron al diseño de programas para fármacos anticancerosos dedicados a la evaluación sistémica de estos citotóxicos por si solos, así como en combinación con otros anticancerosos (Weiss, 1997).

La quimioterapia comenzada a desarrollarse en la década del 50, logró mejorar las posibilidades de curación al ejercer una acción generalizada en todo el organismo, por lo cual resulto eficaz en los canceres hematológicos, que desde la partida comprometen todo o gran parte del organismo, y también contribuyo a disminuir las

recaídas que se producían por metástasis microscópicas a distancia (no evidenciables clínicamente) de los tumores sólidos tratados solo con cirugía (Aguey et al, 2007).

En la década de los 60, y en gran parte, gracias a la experiencia acumulada en el tratamiento de las leucemias, comenzó a introducirse en el manejo de los tumores sólidos el tratamiento sistemático con quimioterapia asociada a la cirugía y a la radioterapia. A lo largo de los últimos 20 años la utilización combinada de estos procedimientos en estudios coordinados y generalmente multicéntricos, ha incrementado significativamente la supervivencia a largo plazo de los tumores infantiles (Pacheco, 1997).

El desarrollo de nuevos y potentes fármacos ha puesto un avance importante en el tratamiento intrahospitalario de enfermedades neoplásicas. Sin embargo, algunos de estos tratamientos son causa de una elevada morbilidad por la toxicidad que producen (Dwight, 1993).

Los antineoplásicos ejercen su acción de diversa manera y en distintas fases del ciclo celular interfiriendo en la estructura y/o la función de los ácidos nucleicos. Algunas como la Vincristina inhiben la fase M (mitosis); otras actúan en la fase S como los llamados anti metabolitos que interfieren la síntesis de los ácidos nucleicos, al introducirse en su estructura, al poseer un parecido químico, engaña el proceso de síntesis, sustituyendo las bases purina (6 mercaptopurina) o interfiriendo con el metabolismo del ácido fólico que es esencial para la síntesis de la timidina methotrexato. Otras drogas con acción similar son las antipirimidinas: Ara C, tioguanina, hidroxiurea, 5 fluoruracilo. Los derivados de la podofilotoxina (etopósido y tenipósido) son ciclo específicos interfiriendo la fase G2 a través de la interacción con la topoisomerasa II. Otros quimioterápicos son ciclo dependientes pero no

específicos como los alquilantes: mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida. Como lo sugiere su nombre, reaccionan con los ácidos nucleicos ya formados produciendo enlaces covalentes que alteran su función. Existen algunos que actúan en fases inespecíficas, derivados de antibióticos como la doxorrubicina, daunomicina, actinomicina D, bleomicina, mitomicina, cuya toxicidad impide usarlos como antimicrobianos. Las antraciclinas (doxo y daunorrubicina) con múltiples mecanismos de acción: radicales libres que rompen las hebras de ADN o inhibición de la topoisomerasa II. Los derivados del platino (cisplatino y carboplatino) también interfieren los ácidos nucleicos formando enlaces. La asparraginasa destruye la l-asparagina, un aminoácido esencial en la síntesis de las proteínas ejerciendo su acción en la fase G1 del ciclo celular. Las nitrosureas son también agentes alquilantes, pero son ciclo independientes (Vargas, 2000).

La actividad terapéutica o tóxica de un fármaco depende de la dosis, de la pauta de administración y de otros parámetros farmacocinéticos que determinan la concentración del principio activo en el tejido diana (Rivas et al, 1995).

Una de las importantes limitaciones de los quimioterapéuticos es la toxicidad que se explica por su mecanismo de acción de interferir el ciclo celular que es común a todas las células del organismo, especialmente aquellas que tienen una gran multiplicación celular: sistema hematopoyético (anemia, neutropenia, trombocitopenia), sistema digestivo (mucositis, diarrea, tiflitis), piel y faneras (alopecia, dermatitis), gónadas después de la pubertad (esterilidad). También son afectados otros sistemas u órganos como el hígado (methotrexato, mercaptopurina, nitrosureas, etc.), miocardio (antraciclinas), pulmón (bleomicina, methotrexato), sistema nervioso central (vincristina, aracytin, methotrexato), oído (cisplatino), riñón

(derivados del platino, methotrexato, ifosfamida y ciclofosfamida, etc.) (Vargas, 2000).

La nefrotoxicidad por drogas antineoplásicas, puede ocurrir por un efecto directo de la droga sobre estructuras del riñón o por un efecto indirecto dependiente de los productos de la degradación de la lisis tumoral, de la dosis administrada y/o de la prolongación en el tiempo del tratamiento (Coronel, 2002).

De estas familias de medicamentos, los que más han tenido relación con efecto nefrotóxico son los siguientes: dentro de los agentes alquilantes las nitrosureas, la ifosfamida y la ciclofosfamida; de los antimetabolitos, los análogos del metabolismo intermedio como methotrexato y por último las derivados del platino, cisplatino y carboplatino (Kintzel, 2001).

La ifosfamida causa toxicidad tubular Ej: acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi. (Quade, 2007). El daño tubular se puede acompañar de disfunción glomerular crónica, manifestada por una filtración glomerular reducida y en consecuencia una retención de azoados (Skinner, 2003).

El methotrexato es utilizado en el tratamiento de diversas malignidades hematológicas y tumores sólidos, encontrándose en la orina, valores mayores que los del plasma. Debido a esto y al hecho de que la solubilidad del fármaco es menor en líquido ácido, cuando se administra a dosis mayor de $500 \text{ mg/m}^2 \text{ sc}$, este precipita en la luz de los segmentos distales de la nefrona y en consecuencia obstrucción intrarrenal, seguido de una necrosis tubular renal y por ende una falla renal aguda (Dwight, 1993).

El cisplatino es en la actualidad un fármaco clave en el tratamiento quimioterapéutico de un gran número de tumores sólidos. La nefrotoxicidad, básicamente ocasionada por daño tubular, es frecuente en las primeras 48 a 72 horas tras su administración (Arany, 2003.). El mecanismo por el cual este fármaco lesiona las células tubulares no está bien definido. Investigaciones recientes sugieren que en la toxicidad renal del cisplatino intervienen enzimas del tipo cisteína S. Todas estas consecuencias son producidas si no se toman las medidas preventivas adecuadas. Se necesita mantener una diuresis horaria mayor 4 ml/kg/hora (Zhang, 2003).

El organismo infantil puede verse afectado por la quimioterapia y la radioterapia y tras la curación de la neoplasia. Apareciendo secuelas tanto precoces como tardías. Evitar o minimizar estas secuelas es una inquietud prioritaria en los protocolos actuales. Los tratamientos actuales deben ir encaminados a curar pero con los mínimos efectos indeseables posibles (Pacheco, 2006).

Radiación. Por tanto, existe diversidad de especialidades pediátricas utilizan hoy en día la quimioterapia contra enfermedades neoplásicas o no (Calabresi y Chabner, 2003).

Cerca de dos terceras partes de los niños con cáncer se tratan de manera eficaz con cirugía, radioterapia, quimioterapia y una combinación de estas modalidades (20). Casi nunca hay una opción única y en general los pacientes reciben tratamientos combinados intentando con ello conseguir el mayor beneficio terapéutico posible. Esta forma de actuar llamada Tratamiento Multidisciplinario, constituye uno de los grandes logros de la oncología moderna (Valero y Hortobagyi, 1997).

Gilman condujo las primeras experiencias clínicas con la mostaza nitrogenada para el tratamiento del cáncer. Faber, en el Hospital para Niños de Boston, fue de los primeros clínicos en investigar la utilidad de los anti fólicos en la leucemia de la infancia. Los efectos fueron rápidos y dramáticos. Las leucemias frecuentemente entraban en remisión durante periodos breves. Sin embargo, la brevedad de la misma y los resultados uniformemente mortales de los pacientes tratados condujeron al diseño de programas para fármacos anticancerosos dedicados a la evaluación sistémica de estos citotóxicos por si solos, así como en combinación con otros anticancerosos (Weiss, 1997).

La quimioterapia comenzada a desarrollarse en la década del 50, logró mejorar las posibilidades de curación al ejercer una acción generalizada en todo el organismo, por lo cual resulto eficaz en los canceres hematológicos, que desde la partida comprometen todo o gran parte del organismo, y también contribuyo a disminuir las recaídas que se producían por metástasis microscópicas a distancia (no evidenciables clínicamente) de los tumores sólidos tratados solo con cirugía (Aguey et al, 2007).

En la década de los 60, y en gran parte, gracias a la experiencia acumulada en el tratamiento de las leucemias, comenzó a introducirse en el manejo de los tumores sólidos el tratamiento sistemático con quimioterapia asociada a la cirugía y a la radioterapia. A lo largo de los últimos 20 años la utilización combinada de estos procedimientos en estudios coordinados y generalmente multicéntricos, ha incrementado significativamente la supervivencia a largo plazo de los tumores infantiles (Pacheco, 1997).

El desarrollo de nuevos y potentes fármacos ha puesto un avance importante en el tratamiento intrahospitalario de enfermedades neoplásicas. Sin embargo, algunos de

estos tratamientos son causa de una elevada morbilidad por la toxicidad que producen (Dwight, 1993).

Los antineoplásicos ejercen su acción de diversa manera y en distintas fases del ciclo celular interfiriendo en la estructura y/o la función de los ácidos nucleicos. Algunas como la Vincristina inhiben la fase M (mitosis); otras actúan en la fase S como los llamados anti metabolitos que interfieren la síntesis de los ácidos nucleicos, al introducirse en su estructura, al poseer un parecido químico, engaña el proceso de síntesis, sustituyendo las bases purina (6 mercaptopurina) o interfiriendo con el metabolismo del ácido fólico que es esencial para la síntesis de la timidina methotrexato. Otras drogas con acción similar son las antipirimidinas: Ara C, tioguanina, hidroxiurea, 5 fluoruracilo. Los derivados de la podofilotoxina (etopósido y tenipósido) son ciclo específicos interfiriendo la fase G2 a través de la interacción con la topoisomerasa II. Otros quimioterápicos son ciclo dependientes pero no específicos como los alquilantes: mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida. Como lo sugiere su nombre, reaccionan con los ácidos nucleicos ya formados produciendo enlaces covalentes que alteran su función. Existen algunos que actúan en fases inespecíficas, derivados de antibióticos como la doxorubicina, daunomicina, actinomicina D, bleomicina, mitomicina, cuya toxicidad impide usarlos como antimicrobianos. Las antraciclinas (doxo y daunorrubicina) con múltiples mecanismos de acción: radicales libres que rompen las hebras de ADN o inhibición de la topoisomerasa II. Los derivados del platino (cisplatino y carboplatino) también interfieren los ácidos nucleicos formando enlaces. La asparraginas destruye la l-asparragina, un aminoácido esencial en la síntesis de las proteínas ejerciendo su acción en la fase G1 del ciclo celular. Las nitrosureas son también agentes alquilantes, pero son ciclo independientes (Vargas, 2000).

La actividad terapéutica o tóxica de un fármaco depende de la dosis, de la pauta de administración y de otros parámetros farmacocinéticos que determinan la concentración del principio activo en el tejido diana (Rivas et al, 1995).

Una de las importantes limitaciones de los quimioterapéuticos es la toxicidad que se explica por su mecanismo de acción de interferir el ciclo celular que es común a todas las células del organismo, especialmente aquellas que tienen una gran multiplicación celular: sistema hematopoyético (anemia, neutropenia, trombocitopenia), sistema digestivo (mucositis, diarrea, tiflitis), piel y faneras (alopecia, dermatitis), gónadas después de la pubertad (esterilidad). También son afectados otros sistemas u órganos como el hígado (methotrexato, mercaptopurina, nitrosureas, etc.), miocardio (antraciclina), pulmón (bleomicina, methotrexato), sistema nervioso central (vincristina, aracytin, methotrexato), oído (cisplatino), riñón (derivados del platino, methotrexato, ifosfamida y ciclofosfamida, etc.) (Vargas, 2000).

La nefrotoxicidad por drogas antineoplásicas, puede ocurrir por un efecto directo de la droga sobre estructuras del riñón o por un efecto indirecto dependiente de los productos de la degradación de la lisis tumoral, de la dosis administrada y/o de la prolongación en el tiempo del tratamiento (Coronel, 2002).

De estas familias de medicamentos, los que más han tenido relación con efecto nefrotóxico son los siguientes: dentro de los agentes alquilantes las nitrosureas, la ifosfamida y la ciclofosfamida; de los antimetabolitos, los análogos del metabolismo intermedio como methotrexato y por último las derivados del platino, cisplatino y carboplatino (Kintzel, 2001).

La ifosfamida causa toxicidad tubular Ej: acidosis tubular renal y síndrome de Fanconi. (Quade, 2007). El daño tubular se puede acompañar de disfunción glomerular crónica, manifestada por una filtración glomerular reducida y en consecuencia una retención de azoados (Skinner, 2003).

El methotrexato es utilizado en el tratamiento de diversas malignidades hematológicas y tumores sólidos, encontrándose en la orina, valores mayores que los del plasma. Debido a esto y al hecho de que la solubilidad del fármaco es menor en líquido ácido, cuando se administra a dosis mayor de $500 \text{ mg/m}^2 \text{ sc}$, este precipita en la luz de los segmentos distales de la nefrona y en consecuencia obstrucción intrarrenal, seguido de una necrosis tubular renal y por ende una falla renal aguda (Dwight, 1993).

El cisplatino es en la actualidad un fármaco clave en el tratamiento quimioterapéutico de un gran número de tumores sólidos. La nefrotoxicidad, básicamente ocasionada por daño tubular, es frecuente en las primeras 48 a 72 horas tras su administración (Arany, 2003.). El mecanismo por el cual este fármaco lesiona las células tubulares no está bien definido. Investigaciones recientes sugieren que en la toxicidad renal del cisplatino intervienen enzimas del tipo cisteína S. Todas estas consecuencias son producidas si no se toman las medidas preventivas adecuadas. Se necesita mantener una diuresis horaria mayor 4 ml/kg/hora (Zhang, 2003).

El organismo infantil puede verse afectado por la quimioterapia y la radioterapia y tras la curación de la neoplasia. Apareciendo secuelas tanto precoces como tardías. Evitar o minimizar estas secuelas es una inquietud prioritaria en los protocolos actuales. Los tratamientos actuales deben ir encaminados a curar pero con los mínimos efectos indeseables posibles (Pacheco, 2006).

CAPITULO I

EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer infantil es la segunda causa de mortalidad en la infancia. Hasta hace algunos años, era considerado una rareza por los médicos generales e incluso por muchos pediatras sobre todo a nivel de asistencia primaria. En ese momento, las causas de mortalidad infantil diferían bastante de las actuales.

Con la utilización de esquemas quimioterapéuticos en protocolos. Hoy en día, ha mejorado satisfactoriamente el pronóstico de los diversos tumores que aquejan a nuestra población infantil, Sin embargo, en la aplicación de dicha terapéutica, está implícita la toxicidad de los agentes antineoplásicos en diversos órganos y sistemas del organismo. Uno de los efectos secundarios indeseables de estos fármacos es la nefrotoxicidad producida, que reviste un reto terapéutico para los clínicos, lo cual ha llevado a establecer criterios entre eficacia terapéutica y rango de toxicidad tolerable.

El riñón es el órgano que se encargan de depurar todos los desechos, producto del metabolismo. La alta incidencia y efectos toxico de muchas drogas antineoplásica sobre este, comprometen el estado hemodinámico del paciente. Es motivo de estudio la determinación de las alteraciones del funcionalismo renal que se presentan posterior a la administración de tratamiento antineoplásicos en pacientes pediátricos de la Unidad Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico de nuestro Hospital Universitario Dr. Luís Razetti, cuyas características propias exigen un manejo

especial a través de la planificación, evaluación y seguimiento de las pruebas de función renal, con el fin de minimizar los efectos a corto y/o largo plazo, siendo esto una inquietud prioritaria en los protocolos actuales; garantizando así, la implementación de tratamientos encaminados a lograr resultados beneficiosos con los mínimos efectos indeseables posibles, mejorando el pronóstico de estos pacientes.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo General

Determinar las alteraciones del funcionalismo renal post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas, Unidad Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti. Barcelona - Estado Anzoátegui, periodo Enero 2000 - Diciembre 2008.

1.2.2 Objetivo Específicos

Distribuir los pacientes con alteración del funcionalismo renal. Post-tratamiento antineoplásico, según edad.

Identificar los pacientes con alteración del funcionalismo renal. Post-tratamiento antineoplásico, según sexo.

Señalar las alteraciones del funcionalismo glomerular en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas post-quimioterapia de acuerdo al esquema de tratamiento recibido.

4. Numerar las alteraciones del funcionalismo tubular en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas post-quimioterapia de acuerdo al esquema de tratamiento recibido.

1.3 JUSTIFICACIÓN

La quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas incluye la utilización de una amplia gama de fármacos, cuyo objetivo primordial es lograr la remisión total de la patología, esto conlleva al análisis de los beneficios y riesgos inherentes de dicha forma terapéutica. Así mismo, hay que considerar que el riñón constituye una de las principales vías de eliminación de los fármacos antineoplásicos, lo que origina nefrotoxicidad como una de las complicaciones más frecuentes, por lo que se hace necesario realizar un seguimiento del funcionalismo renal antes y después de la administración de estos agentes antineoplásicos, con el fin de identificar y prevenir las alteraciones renales.

Esta investigación se propone determinar las alteraciones del funcionalismo renal, en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas post-tratamiento antineoplásico, lo cual representa una complicación innata, que afecta a la mayor parte de nuestra población internada en la Unidad Hemato-Oncológica de nuestro hospital; esto permitirá aplicar las medidas terapéuticas preventivas adecuadas, que garanticen una evaluación y seguimiento continuo y estricto del funcionalismo renal, logrando

mejorar el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes y por ende un daño permanente del riñón.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Loebstein R. et al, (1998), realizaron una revisión de los principales estudios en los cuales se había valorado los factores de riesgo que desempeñaban un papel importante en el desarrollo y gravedad de la nefrotoxicidad en niños que recibían Ifosfamida, encontrando que las dosis acumuladas de Ifosfamida, parece ser el elemento independiente más constante para predecir la aparición y la gravedad de la acción nefrotóxica, mientras que la menor edad (menores de 5 años) se asoció principalmente con las formas más graves y crónicas de tubulopatía proximal. El hecho de que la incidencia y la gravedad de la tubulopatía proximal en los niños que habían recibido Cisplatino, además de Ifosfamida, fueran comparables a las de los que no lo habían recibido, indica que el platino potencia probablemente la lesión renal inducida por la Ifosfamida, más que actuar independientemente como factor de riesgo importante.

Skinner R. et al (1998), evaluaron los factores de riesgo y la severidad de las alteraciones de la nefrotoxicidad por ciplastino en niños. Observando que había una considerable variabilidad de la nefrotoxicidad entre un paciente y otro. La toxicidad de las nefronas proximales fue común en niños tratados con cisplatino, y más severa con dosis más altas.

English M. et al (1999), investigaron las alteraciones y evolución en el tiempo de la función renal en niños que recibieron tratamiento con carboplatino e identificaron los factores de riesgo para la nefrotoxicidad, concluyendo que a altas dosis acumuladas de carboplatino pueden ser asociadas con evidencia de daño renal, pero menos severo que el ocasionado con el Cisplatino y menciona además el riesgo cuando se utiliza el carboplatino combinado con otra terapia nefrotóxica.

Coronel O. (2002), Determinación las alteraciones del funcionalismo renal en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas que recibieron tratamiento con quimioterapia antineoplásica, según edad, genero, tipo de patología neoplásica y el grado de nefrotoxicidad según el tipo de tratamiento. El estudio incluyo 24 pacientes con patologías neoplásicas. Se les realizo pruebas de funcionalismo renal antes, durante y después de un ciclo de administración de drogas antineoplásicas. Resultados: en cuanto a las cifras de cloro, calcio y bicarbonato sérico las variaciones observadas no fueron significativas, en cuanto a las cifras de fosforo las variaciones observadas no fueron significativas, excepto en el grupo que recibió alcaloide-antibiótico-enzima, donde se aprecia una disminución significativa de sus cifras séricas, las cifras de ácido úrico sérico las variaciones no fueron significativas excepto en el grupo alcaloide-antimetabolitos a lo largo de la investigación, en los grupos que recibieron alcaloide-antibiótico-antimetabolitos-enzima, anti metabolitos y alcaloide-antibiótico hubo un descenso significativo de la calciuria a medida que se cumplía el tratamiento; en el grupo alcaloide-antimetabolitos-enzima hubo un incremento intermedio de la calciuria, en el grupo alcaloide-antimetabolitos-enzima hubo un incremento significativo de la fosfaturia y uricosuria intermedia y final, la permeabilidad glomerular en las muestras iniciales fue normal, en las muestras intermedias se aprecia alteración en la mayoría de los grupos, en la muestra final persisten las alteraciones, las cifras de urea sérica las variaciones no fueron

significativas, la creatinina hubo un incremento significativo intermedio y final, en cuanto a la depuración de creatinina hubo un descenso intermedio.

Skinner R. et al (2003), Evaluó nefrotoxicidad crónica con ifosfamida en niños. La nefrotoxicidad crónica debido a ifosfamida puede conducir a una amplia variedad de manifestaciones clínicas y subclínicas. La disfunción del túbulo proximal es la presentación más común pudiendo conducir al síndrome de fanconi incluyendo Hipofosfatemia, raquitismo, y acidosis tubular renal proximal. La disfunción glomerular es también común, mientras que la disfunción del túbulo distal se ha descrito pero es relativamente rara, aunque la reversibilidad completa se ha descrito ocasionalmente, no hay información sobre la nefrotoxicidad crónica por ifosfamida a largo plazo. Se estudió una población de 12 niños de 1 a 10 años después de haber completado el tratamiento con ifosfamida. No hubo cambios estadísticos significativos de toxicidad glomerular o tubular en la totalidad del grupo durante el estudio. Sin embargo, las mejores marcas fueron consideradas en la toxicidad de algunos pacientes y el deterioro fue observado en otros. Se concluyó que existe cierta individualidad en los pacientes a pesar de que se produce una nefrotoxicidad considerable que sigue estando presente después de 10 años de haber culminado el tratamiento.

Rafsanjani K. et al (2009), estudiaron la frecuencia de la disfunción renal en pacientes pediátricos cuya terapia se completó con independencia del tipo de quimioterapia. El estudio incluyó un total de 108 pacientes con cáncer (44 mujeres y 64 varones), que tenían al menos un año fuera de la terapia, incluidos en el estudio desde 2003 hasta 2005. La disfunción renal se observó en el 25,2% de los casos. Estas anomalías incluyen hipercalciuria (7,2%), fosfaturia (13,5%), magnesuria (3,6%), tasa de filtración glomerular inferior a 90 ml / min (7,5%), acidosis

metabólica (3%), alcalosis metabólica (10%), urinario concentración de defectos (19%), proteinuria (7,2%), Glucosuria (2%), hematuria microscópica (4%), piuria estéril (6%) e hipertensión (8%).

2.2 BASES TEORICAS

2.2.1 Cáncer Pediátrico

El cáncer se define como una enfermedad sistémica, debido a que incide en forma amplia sobre un gran número de aparatos y sistemas del organismo humano, produciéndose mutaciones en su material genético que alteran el control de crecimiento celular generándose una masa celular de progresivo crecimiento (tumor), dentro de un órgano o víscera, hasta que adquiere un tamaño suficiente como para ser visible o palpable; la masa tumoral puede adquirir propiedad invasiva por desprendimiento de células neoplásicas que pasan a la corriente sanguínea formando focos tumorales secundarios en otros órganos o tejidos que poseen las mismas características y propiedades que el tumor primario, proceso denominado metástasis (Schaeffer, 2005).

Se sostiene que el termino cáncer es sólo una denominación genérica para una serie de procesos caracterizados por una multiplicación celular anómala, que puede presentarse en diferentes sitios, de diferentes tipos histológicos y, lo que es más importante ser el resultado de diferentes tipos de agentes etiológicos o de desencadenantes de factores genéticos (Kaempffer, 1987).

El cáncer es un conjunto de células anormales cuyo crecimiento es excesivo e incoordinado con respecto al crecimiento de las células normales y persiste en la misma forma excesiva después del cese de los estímulos que produjeron el cambio (Behrman et al, 1992).

El comportamiento de la célula cancerosa es distinto al de la célula normal, tiene un crecimiento potencial indefinido, es capaz de invadir los tejidos circundantes y pueden diseminarse a distancia a otros puntos del organismo (Pacheco, 2006).

La incidencia y las cifras de mortalidad en el cáncer infantil varían extraordinariamente con la edad. La mayor parte de los tumores que afectan a los niños menores de 5 años son de naturaleza embrionaria, representando el 40% de los cánceres de los niños. A este grupo pertenecen la leucemia linfoblástica aguda, neuroblastoma, tumor de Willis, retinoblastoma y carcinoma hepático. Se piensa que en este grupo de edad los factores prenatales deben jugar un papel importante en la frecuencia de presentación (Ochoa, 2005). Otro grupo de tumores como los linfomas, tumores óseos o tumores testiculares, tienen una incidencia superior en niños de más de 10 años, pensando que en este grupo los factores postnatales entre los que se incluyen factores ambientales pueden ejercer una notable influencia (Pacheco, 2006).

El tratamiento de un niño con cáncer tiene dos aspectos: el específico y el de sostén. Como tratamiento específico, el médico cuenta con la extirpación quirúrgica, la irradiación y la quimioterapia. La mayoría de los tumores de los niños, cuando se diagnostican, ya se han diseminado más allá de su lugar de origen y, por tanto, no pueden extirparse del todo ni destruirse sólo con irradiación local. En la mayor parte de los niños se van a necesitar las tres modalidades terapéuticas. El objetivo, en todas

ellas, es el mismo: extirpar o destruir el tumor lo más posible, con un daño mínimo para las células normales (Behrman et al, 1992).

2.2.2 Quimioterapia

La quimioterapia es un proceso terapéutico farmacológico, que permite la reducción de los tumores mediante la administración de medicamentos que impiden la reproducción celular o paralizan su crecimiento interfiriendo en funciones biológicas vitales para el desarrollo de las células tumorales. Por ello, reciben el nombre de medicamentos Citotóxicos, Citostáticos o Antineoplásicos. Los medicamentos se administran en general por vía intravenosa, pudiendo usarse también por vía oral, subcutánea, intramuscular, intratecal, intra-arterial o intracavitaria, en periodos de tiempo variables, cada 7, 21 o 28 días o en pautas continuas dependiendo de los protocolos utilizados. A lo largo de su aplicación, se intercalan pausas de descanso entre los ciclos para permitir la recuperación de la toxicidad general y de la médula ósea en particular (Valero y Hortobagyi, 1997).

La quimioterapia comenzó a usarse inicialmente en las recaídas como un último recurso. Primero se utilizó en monoterapia y luego como poliquimioterapia. Comprobada su utilidad, se añadió como una tercera arma terapéutica que se administraba después de la cirugía y/o la radioterapia (Pacheco, 1997).

En el pasado, los fármacos antineoplásicos se identificaban mediante la detección a gran escala de sustancias químicas sintéticas y productos naturales contra sistemas tumorales en animales, en particular las leucemias. Los agentes descubiertos en los primeros 20 años de quimioterapia oncológica (1950 a 1970) interactuaban en gran

medida con DNA o sus precursores, e inhibían la síntesis de nuevo material genético o causaban daño irreparable al propio DNA. En años recientes, la identificación de nuevos fármacos se ha ampliado desde el área de los productos naturales más comunes (p. ej., paclitaxel y sustancias semisintéticas como el etopósido, dirigidas contra los procesos proliferativos) hasta campos totalmente nuevos de investigación que representan la obtención de nuevos conocimientos sobre biología oncológica (Calabresi y Chabner, 2003).

La quimioterapia incluye el uso de productos farmacéuticos anticancerosos con actividad citotóxica o citocida. Como disciplina de la terapéutica anticancerosa, la quimioterapia desempeña una función importante junto con la cirugía y la radioterapia como una forma primaria de tratamiento. Después de más de 40 años de evolución, la quimioterapia surge como la herramienta sistémica más importante contra el cáncer. En ese tiempo se ha transformado desde un tipo de tratamiento reservado al manejo solamente de cánceres avanzados o diseminados para convertirse en un componente importante de los cuidados multidisciplinarios del paciente con cáncer en estudios tempranos (Weiss, 1997).

La mayoría de los agentes quimioterapéuticos son más efectivos cuando la carga de células tumorales es pequeña. La acción letal de gran parte de estos agentes sigue una cinética de primer orden; o sea, una dosis efectiva destruirá un porcentaje fijo de células tumorales y no un número fijo de éstas. Por lo tanto, pueden ser necesarias numerosas aplicaciones del tratamiento antes de lograr un beneficio máximo. La mayoría de los agentes son efectivos contra células en división. Las drogas pueden dividirse en: 1) específicas para el ciclo celular porque destruirán un número mayor de células en división que en reposo; 2) específicas de fase, que ejercen su acción

durante una fase particular del ciclo celular y 3) inespecíficas de fase, que destruyen por igual células en reposo y en división (Avery y First, 1991).

Acciones citotóxicas: los efectos farmacológicos más importantes de los agentes de alquilación son los que alteran la síntesis de DNA y la división celular. La capacidad de estos medicamentos puede interferir en la integridad y la función del DNA en tejidos de proliferación rápida, sienta las bases de sus aplicaciones terapéuticas y explica muchas de sus propiedades tóxicas. Algunos agentes de alquilación pueden tener efectos dañinos en tejidos con índices mitóticos normalmente bajos, como serían el hígado, los riñones, y los linfocitos maduros, pero ejercen su mayor citotoxicidad en tejidos en proliferación rápida en los que está en fase de división una proporción grande de células (Chabner et al, 2003).

La característica común entre la mayor parte de los anticancerosos es la capacidad de inducir, ya sea directa o indirectamente, daño potencialmente letal sobre el DNA de la célula tumoral. Estos grupos se clasifican como alcaloides vegetales, antibióticos, antimetabolitos, alquilantes y enzimas (Weiss, 1997).

Su toxicidad es mayor durante la fase S, o de síntesis de DNA, del ciclo celular, en tanto otros como los alcaloides de la vinca y los taxanos, bloquean la formación del huso mitótico durante la fase M. estos fármacos solo tienen actividad contra células que se encuentran en proceso de división. Por ello las neoplasias del ser humano que muestran mayor susceptibilidad a las medidas quimioterapéuticas son las que tienen un alto porcentaje de células que están en proceso de división (Calabresi y Chabner, 2003).

El propósito del tratamiento quimioterapéutico es administrar la dosis más grande posible de medicamento que será eficaz para destruir al mayor número de células cancerosas, induciendo de manera simultánea una toxicidad reversible y tolerable en el huésped. Entre los diversos factores depende de la vía y programa de administración del medicamento, su metabolismo, la sensibilidad intrínseca del tumor al agente y el estado de salud global del paciente. La responsabilidad del clínico consiste en evaluar, tanto como sea posible, la contribución de todos estos factores, y administrar al tratamiento en forma tal que optimice la destrucción tumoral y minimice la toxicidad para el hospedero (Weiss, 1997).

2.2.3 Toxicidad renal

Actualmente debido al diagnóstico precoz, a los tratamientos quirúrgicos más especializados y a los tratamientos de quimio radioterapia sobreviven más pacientes oncológicos durante más tiempo. La acción de los tratamientos de radioquimioterapia, sin embargo, conlleva una serie de efectos secundarios porque estos tratamientos no sólo van a ejercer su efecto sobre las células tumorales sino también sobre tejidos sanos. La relación entre estas dos acciones (índice terapéutico) determina la toxicidad del fármaco a sus dosis eficaces antitumorales, que hay que asumir al administrarlo (Ferreiro et al, 2003).

Los pacientes con cáncer desarrollan diversos tipos de trastornos renales. Algunos son el resultado de los efectos directos de la neoplasia, como obstrucción de vías urinarias por el tumor, o de efectos indirectos, como nefropatía hipercalcémica. Otros (por ejemplo glomerulonefritis y síndrome nefrótico), se deben a reacciones inmunitarias relacionadas con la neoplasia. Finalmente, la lesión renal puede ser

consecuencia del tratamiento que se dirige a la neoplasia del paciente (Mckinney, 1997).

Una sustancia nefrotóxica puede ejercer su efecto sobre la célula renal bien de forma directa (por unión a la membrana plasmática o captación celular), bien de forma indirecta (por liberación de mediadores vaso activos y producción de isquemia). La citotoxicidad directa es la causa más común de nefrotoxicidad, aunque la isquemia concomitante es capaz de agravar el efecto tóxico renal de una determinada sustancia (Rivas et al, 1995).

El riñón es particularmente vulnerable a la acción de fármacos y toxinas, ya que es el órgano que recibe mayor irrigación por gramo de tejido y es la principal vía de eliminación de fármacos y de sus metabolitos. Distintos segmentos de la nefrona pueden estar expuestos a los efectos de un fármaco o de sus metabolitos, dependiendo de los diferentes mecanismos que median su eliminación. Ciertos fármacos se secretan en las células del túbulo proximal a través del sistema transportador de cationes orgánicos, y otros se absorben activamente en estas mismas células. En consecuencia, estas células están expuestas a concentraciones elevadas de agentes potencialmente tóxicos. Además, se pueden alcanzar concentraciones mucho más elevadas de los agentes tóxicos en la luz tubular de la nefrona que en la sangre por la capacidad del riñón para concentrar la orina (Rivas et al, 1995).

El riñón es una de las principales vías de eliminación de los citostáticos, y por ello, fácilmente vulnerable. Si los productos de eliminación son muy reactivos o poco solubles, puede producirse nefrotoxicidad. Los glomérulos y los túbulos distales son los más frecuentemente afectados. Puede cursar de forma asintomática, con

elevaciones de la creatinina, proteinuria, y falla renal aguda anurica que requiera diálisis (Ferreiro et al, 2003).

En ocasiones, el efecto tóxico de un fármaco deriva de que durante el proceso de excreción renal éste sufre la transformación en un metabolito activo por una amplia variedad de enzimas que catalizan dos tipos de reacciones. Las reacciones de fase I (oxidaciones, reducciones e hidrólisis) generan productos altamente reactivos y potencialmente tóxicos. Estas reacciones suelen encontrarse acopladas a reacciones de fase II (sintéticas y de conjugación), dando lugar a productos muy polares y biológicamente inactivos que pueden ser excretados fácilmente a través de la orina. El mecanismo óptimo para la protección celular frente a las reacciones de fase I es que las células posean los dos sistemas metabólicos, lo que no ocurre en los diversos tipos celulares del riñón (Rivas et al, 1995).

El rasgo principal de la patología nefrotóxica es una disminución en el número de células tisulares, que puede desarrollarse rápidamente y causar un síndrome de fracaso renal agudo, o progresivamente, asociándose a fibrosis renal y causando una enfermedad renal crónica. Conceptualmente los fármacos nefrotóxicos son agentes exógenos, que, en teoría, pueden desencadenar la muerte del epitelio tubular a través del reclutamiento de agentes letales endógenos, como citoquinas, o activando directamente vías intracelulares letales (Ortiz et al, 2004).

2.2.4 Methotrexate

El methotrexato es un antagonista del ácido fólico que se usa en el tratamiento de diversas malignidades hematológicas y tumores sólidos. La excreción urinaria del

fármaco principal, predominantemente por filtración glomerular y, en menor grado, por secreción mediante las vías de aniones orgánicos, representa el tipo principal de eliminación. Dentro del primer plazo de las 12 horas posteriores a su administración, se excreta más de 50% de una dosis administrada. El methotrexato se concentra en la orina con valores que son siete veces mayores que los del plasma. Debido a esto y al hecho de que la solubilidad del fármaco es menor en líquido ácido, cuando se administran dosis (500 mg/m²) el methotrexato puede precipitarse en la luz de los segmentos distales de la nefrona y es posible que origine obstrucción intrarenal, así como falla renal aguda. Además de la obstrucción tubular, puede generarse necrosis tubular como resultado de los efectos tóxicos directos del methotrexato (Mckinney, 1997).

El methotrexato se excreta en forma rápida por la orina cuando se administra tanto por vía oral como por vía endovenosa; tanto el methotrexato como su mayor metabolito el 7-hidroximethotrexato son filtrados por el glomérulo y secretados en una forma activa por los túbulos. A un pH fisiológico el medicamento es ionizado en su totalidad, pero en un Ph menor de 5,7 el methotrexato no se ioniza en su totalidad y se puede precipitar tanto en la orina como en los túbulos sobre todo el 7-hidroximethotrexate y producir daño en la función renal. Puede ocurrir daño agudo de la función renal con un incremento rápido de la creatinina en suero, dolor paravertebral, oliguria y anuria, este daño renal es un fenómeno físico por la precipitación tubular del medicamento y se puede prevenir con hidratación y alcalinización de la orina; cuando se administran dosis altas de metrotrexato se debe administrar ácido folínico con la alcalinización de la orina y el gasto urinario debe ser como mínimo de 100 ml/hora, se debe vigilar la concentración de methotexato en sangre hasta que las concentraciones sean menores. El tratamiento de la falla renal por altas dosis de methotexato incluye la diálisis en su modalidad de hemodiálisis y la hemodiafiltración (Vélez et al, 2003).

Cuando el methotrexato es administrado en dosis convencionales orales o intravenosas, la nefrotoxicidad es un fenómeno ocasional y si es administrada en dosis altas se debe rescatar con folinato de calcio, siendo el daño renal una complicación posible (Vélez et al, 2003).

En pacientes con función renal alterada la eliminación de methotrexato se retrasa incrementándose la duración de la exposición y los efectos tóxicos. Las altas dosis de methotrexate deben evitarse en pacientes con aclaramiento de creatinina menores del 50-75% de la normalidad. Las dosis convencionales deben retrasarse si la creatinina es mayor de 2 mg/dl. (Coronel, 2002).

La nefrotoxicidad ocurre en un 20-40% de los casos. Es rara a dosis bajas pero los niños mal nutridos y deshidratados son una población de especial riesgo (Coronel, 2002).

2.2.5 Ifosfamida y Ciclofosfamida

La Ifosfamida y la Ciclofosfamida, son análogos con similar estructura química. Ambos producen un metabolito llamado acroleína, el cual produce cistitis hemorrágica durante la excreción urinaria, pero a pesar de sus similitudes su capacidad de producir daño renal es diferente, la ciclofosfamida no produce daño renal como complicación clínica, mientras la ifosfamida puede ocasionar varias anormalidades renales, que pueden llevar al paciente a la muerte o requerir procedimientos dialíticos de por vida, o trasplante renal; los niños tienen más riesgo que los adultos (Vélez et al, 2003).

La ifosfamida produce mayor concentración de cloroacetaldehído, se ha observado que una dosis única de ifosfamida podría producir una necrosis tubular aguda y falla renal aguda a pocos días de la administración, es esta la razón por la que se fracciona la dosis de este medicamento, una dosis de 5 días minimiza el riesgo de toxicidad de la vía urinaria y de falla renal, el uso de mesna es la medida más importante en la disminución de la toxicidad del tracto urinario, pero no de la nefrotoxicidad. Factores de riesgos conocidos para daño renal por ifosfamida son: dosis acumulada mayor de 60 g/m², nefrectomía unilateral, irradiación renal previa, presencia de masas retroperitoneales y antecedentes de quimioterapia con base en platino. El cuadro clínico se caracteriza por aminoaciduria, glucosuria, acidosis tubular renal, hipocalcemia, proteinuria y fosfatúria, una vez el cuadro se ha instaurado puede o no ser reversible (Vélez et al, 2003).

2.2.6 Cisplatino y sus análogos

La nefrotoxicidad por cisplatino ha sido bien conocida desde que fue utilizado en los primeros años de la década del 70 en el siglo pasado, su acción como agente antineoplásico se debe a su afinidad y unión por enlaces covalentes con la base del ADN, aproximadamente el 25% de la dosis administrada en forma intravenosa es excretada del cuerpo en las primeras 24 horas, de esta porción el 90% se excreta por la orina por filtración glomerular y el 10% por la bilis (Vélez et al, 2003).

La toxicidad renal es dosis acumulativa, el medicamento es particularmente tóxico sobre las mitocondrias tubulares y se ha observado tanto daño renal agudo como crónico. El perfil de toxicidad tiene sustanciales diferencias con los otros análogos del platino, como el carboplatino que igualmente es nefrotóxico, siendo el cisplatino más

hematogéno y más neurotóxico. Se requiere vigorosa pre medicación con antieméticos usualmente antagonistas de los receptores H3 y vigorosa hidratación particularmente con el cisplatino. La hidratación intravenosa con o sin manitol es de mucha ayuda, pero no hay evidencia de eficacia (así como el uso rutinario de furosemida no es recomendado, la furosemida aumenta el flujo urinario pero depleta el agua corporal, lo cual incrementa la concentración de platino en forma sistémica con mayor toxicidad renal). La hidratación reduce la concentración y el tiempo de contacto del platino con el epitelio tubular lo cual limita el efecto toxico del medicamento. Se debe hacer con base en solución salina porque la alta concentración de cloro inhibe la hidrólisis del ciplastino en los túbulos, actuando como protector de la nefrotoxicidad; lo cual reduce pero no elimina la posibilidad de nefrotoxicidad (Vélez et al, 2003).

Si un paciente no es adecuadamente hidratado podría presentar daño renal agudo en un 30% de los casos, manifestaciones tempranas y subclínicas de daño tubular es la aparición de enzimuria y niveles elevados de B2 micro globulina, que pueden ser vistas en las primeras horas de administrado el medicamento. Con aparición posterior de hiperazoemia. La toxicidad renal irreversible se desarrolla en ausencia de una adecuada hidratación (Vélez et al, 2003).

La lesión patológica de la nefrotoxicidad por cisplatino es en los túbulos proximal y distal, también puede involucrar los conductos colectores, mientras que el glomérulo no es afectado. El daño tubular explica la perdida por orina de magnesio y calcio llevando al paciente a hipomagnesemia y a hipocalcemia y a un síndrome de perdida renal de sal, la hipomagnesemia es la anormalidad más común y ocurre en el 10% de los pacientes. El daño del túbulo renal proximal permite una excreción aumentada de magnesio, la hipomagnesemia produce tetania, debilidad y

ocasionalmente episodios convulsivos. Como el cisplatino induce la pérdida de sal, la hiponatremia y la hipotensión ortostática pueden ocurrir en un 10% de los pacientes; es importante reconocer la presencia de hiperuricemia e hipoalbuminemia, ya que esto podría predisponer a más nefrotoxicidad por cisplatino. (Vélez et al, 2003).

Carboplatino fue sintetizado como una alternativa al cisplatino, con menos toxicidad renal pero no libre de ella, especialmente en pacientes que han recibido tratamientos nefrotóxicos; la mielosupresión limita la dosis de este medicamento. Tiene un espectro de actividad similar al cisplatino (Vélez et al, 2003).

En los pacientes que reciben carboplatino, no se relaciona el valor de creatinina con el verdadero estado de la función renal por lo que se necesita la depuración de creatinina en orina en 24 horas. La elevación de la creatinina en el 6% de los pacientes y el nitrógeno ureico se eleva en un 14%, la hipomagnesemia ocurre menos frecuentemente que con la administración de cisplatino, los pacientes no requieren una hidratación ni diuresis forzada con diuréticos (Vélez et al, 2003).

Los pacientes con ciertas malignidades hematológicas, en particular leucemia aguda y linfoma linfoblástico indiferenciado (incluyendo los tipos Burkitt y no Burkitt), pueden desarrollar falla renal aguda espontánea a causa de la sobreproducción de ácido úrico y su precipitación en la luz de los túbulos renales, junto con el desarrollo de obstrucción intrarenal (nefropatía aguda por ácido úrico). No obstante, con mayor frecuencia, el fracaso renal en estos enfermos se presenta después de quimioterapia o radioterapia cito reductora. Con la lisis celular masiva, además de la liberación de ácido úrico y de sus purinas precursoras, penetran al líquido extracelular otros elementos constitutivos celulares, en particular fosfatos y potasio. Como resultado de la liberación de elementos constitutivos celulares, se

puede observar un conjunto de anormalidades, que se conoce como **“síndrome de lisis tumoral”**. Puede incluir falla renal aguda, hiperuricemia, hiperfosfatemia, (con hipocalcemia secundaria al exceso en el índice de solubilidad del fosfato de calcio en la sangre) e hiperpotasemia (Mckinney, 1997).

La estructura y función del riñón se ha dividido en dos categorías predominantes: la glomerular y la tubular. De acuerdo con esta clasificación se agrupan las diferentes enfermedades. Los procesos patológicos renales son a menudo asintomáticos y gran parte de los pacientes con enfermedad renal son descubiertos después que la función renal está severamente afectada. Por ello, es importante el conocimiento e interpretación de las pruebas de la función renal ya que estas permiten la detección precoz de las lesiones renales, determinar la localización anatómica del daño (pre renal, glomerular, tubular) y cuantificar el daño del órgano comprometido (Omar, 2001).

En el laboratorio, la función renal se estudia mediante determinaciones realizadas en muestras de sangre y de orina, junto con la observación al microscopio del sedimento urinario (Gancedo y Hernández, 2009).

2.2.7 Pruebas de funcionalismo renal

Pruebas de Funcionalismo Glomérulo-Tubular:

Examen General de Orina:

El examen de orina es la técnica menos invasiva de todas las posibles para estudiar un enfermo renal y proporciona mucha información sobre la causa de la enfermedad y su gravedad, a bajo costo (Omar, 2001).

Un análisis de orina se define como aquel procedimiento técnico encaminado a examinar los componentes que integran la orina, su cantidad y la proporción en que se encuentran. Se intenta encontrar: Sustancias o componentes que normalmente no están en la orina y/o Alguna alteración en la concentración (por exceso o por defecto) de componentes que habitualmente están en ella (Gaw et al, 2001).

El volumen urinario diario se modifica en forma constante, dentro de un rango de normalidad entre 0.5 y 2 litros. Este volumen se elimina por micciones que varían en número, concentración y volumen durante 24 horas: 3 micciones diurnas y 1 nocturna (Omar, 2001).

Aspecto y característica de la orina:

Generalmente la orina recién emitida, debe ser limpia y transparente. Aunque si se deja reposar puede adquirir aspecto turbio por la precipitación de uratos y fosfatos. Los uratos precipitan cuando la orina es ácida y se enfría y pueden redisolverse por calentamiento. Los fosfatos precipitan en presencia de orina alcalina y se disuelven mediante acidificación. Eliminados estos dos factores de enturbiamiento, con la orina en reposo, la siguiente causa más frecuente de aspecto turbio o algodonoso es la presencia de grandes cantidades de leucocitos, debido a infección urinaria (Omar, 2001).

La orina es de color amarillo debido a la eliminación de pigmentos y cromógenos, con variaciones de intensidad que dependen de su concentración: “fuerte” o concentrada o “clara” o diluida. La presencia de bilirrubina le da aspecto de cola; la sangre produce color marrón oscuro o rojizo, dependiendo de la cantidad y zona anatómica de procedencia. La presencia de gran cantidad de uratos pueden también dar rojizo a la orina; las porfirinas provocan color vinotinto. Diversos alimentos y fármacos pueden colorear la orina de forma particular. Los cambios de color más frecuentes de la orina se deben a cambios en la eliminación de pigmentos biliares o de mioglobina (Mb), hemoglobina (Hb) o sangre completa (Omar, 2001).

Cuando la orina presenta colores llamativos, como verde o rojo brillante, suele deberse a medicamentos. La bacteriuria por pseudomonas produce color verdoso, cuando se agita forma espuma, esta característica puede aumentar con la presencia de sales biliares y proteínas. El olor característico de la orina depende de la liberación de amoníaco (Omar, 2001).

Densidad: En condiciones normales, el riñón varia su volumen de orina y su concentración en unidad de tiempo, para mantener la homeostasis de los líquidos y electrolitos orgánicos. En condiciones óptimas de funcionamiento, las concentraciones de la orina varían, de tal manera que podríamos encontrar densidades urinarias desde 1001 hasta 1030, pero al examinar una muestra matutina, se debe encontrar densidades entre 1010 a 1030. Existen sustancias que pueden hacer variar la concentración urinaria, como son los materiales de contraste, la glucosa y las proteínas (Omar, 2005).

Cantidad: La orina recolectada en veinticuatro horas, varían de 1000 a 2000 mililitros, una disminución (oliguria $<12\text{ml} / \text{h} / \text{m}^2$) puede ser debida a múltiples causas, como se citan a continuación:

Fisiológicas: falta de ingesta, sudoración excesiva.

Deshidratación, vómitos intensos, quemaduras graves.

Otras patologías como shock, insuficiencia cardiaca congestiva, falla renal aguda, emponzoñamiento ofidio, entre otros.

El aumento del volumen (poliuria $>80 \text{ml/h} / \text{m}^2$) se puede deber a las siguientes causas:

- Aumento en la ingestión de líquidos.
- Excesos de bebidas alcohólicas o diuréticos.
- Diabetes Mellitus.
- Otras causas de poliurias (Omar, 2005).

pH: Es la manifestación de la capacidad del riñón para mantener una concentración normal de hidrogeniones, en los líquidos intra y extracelulares, la actividad metabólica del organismo produce ácidos no volátiles, que los pulmones no están en condiciones fisiológicas para su eliminación y así mantener un pH constante en la sangre, por esta razón el riñón debe modificar el pH de la orina, esta regulación se produce en la porción distal del nefron con la secreción de iones hidrógeno y de amoníaco en filtrado (Omar, 2005).

Con reabsorción de bicarbonato, si existe un exceso de ácido en el organismo (acidosis) se excretara mayor cantidad de hidrogeniones (H^+) y la orina será acida, cuando existen un exceso de bases (alcalosis) se excretara menor cantidad de iones H^+ . El pH urinario puede variar entre 4,5 y 5,5 pero en promedio se encuentra alrededor de 5, de modo que por lo general es ligeramente acido. Las infecciones urinarias causadas por bacterias desdobladoras producen orinas alcalinas con pH hasta de nueve (Omar, 2005).

2.2.8 Características Químicas –cualitativas

Proteínas

Se conoce como proteinuria, la aparición de esta en la orina. La membrana basal glomerular detiene la mayor parte de las que se filtran, aun cuando una pequeña cantidad que se escapa, son reabsorbidas por el túbulo es así como en un examen de orina normal no debe contener proteínas (Omar, 2001). Por el contrario la proteinuria permanente es francamente patológica, observándose en alteraciones como el síndrome nefrótico idiopático o secundario, en varios tipos de glomerulopatías agudas

o crónicas. Se puede encontrar proteinuria transitoria no patológica, como se observa en los procesos febriles, la posición ortostática, ejercicios fuertes o deshidratación. La determinación se reporta en cruces. (Omar, 2005).

Glucosa

Toda la glucosa que se filtra por el glomérulo es reabsorbida por el túbulo contorneado proximal, cuando esta concentración excede, la capacidad de transporte o techo, se produce glucosuria. En un examen general de orina es una prueba cualitativa que se mide con tiras reactivas (Omar, 2005). La glucosa no debe ser detectable en orina en condiciones normales. (Gaw et al, 2001).

Cuerpos cetónicos

Son productos del metabolismo incompleto de los lípidos, estos incluyen tres componentes como son: ácido-beta-hidroxibutírico, ácido acetoacético y acetona, su presencia indica estado acidótico cuando estamos ante un cuadro de Diabetes Mellitus no controlada, pero puede ocurrir cetonuria en enfermedad febril aguda, estados tóxicos acompañados de vómitos y diarrea o ayunos prolongados (Omar, 2005).

Pigmentos biliares y urobilinógeno

Se determinan por cintas reactivas, su presencia es siempre anormal, nos indican que estamos en presencia de alteraciones hepato-biliares (Omar, 2005).

Hemoglobina

La presencia de hemoglobina libre en la orina, hemoglobinuria es consecuencia de una hemoglobinemia, es decir, de una hemólisis plasmática. Litiasis renal. Tubulopatía renal (38). No se debe encontrar normalmente, su presencia es patológica (Omar, 2005).

Nitritos

Más del 90% de los agentes bacterianos urinarios que desdoblan la urea producen infecciones con formación de nitritos, Ejemplo: *Proteus* spp. (Omar, 2005).

Sedimento Urinario

El estudio del sedimento urinario comprende la investigación, hallazgo e interpretación de una serie de elementos o estructuras, del más variado origen y composición, que aparecen suspendidas en la orina y que proporcionan ayuda para el diagnóstico y evolución de las enfermedades renales (Gaw et al, 2001).

Este estudio se debe llevar a cabo con una muestra de orina recién emitida, el examen cualitativo y semicuantativo del sedimento es adecuado para la mayoría de los propósitos buscados (Omar, 2005).

Leucocitos

Los leucocitos presentes en la orina están en poca cuantía al igual que los hematíes y su constitución en cilindros leucocitarios apoya la localización de un proceso infeccioso. Aparece fundamentalmente en los procesos intersticiales y de vías urinarias sobre todo en los cuadros infecciosos e inflamatorios de esta localización. Una leucocituria de menor cuantía suele acompañar a la hematuria y proteinuria en las nefropatías glomerulares. Son considerados normales hasta cinco por campo (Omar, 2005).

Células epiteliales

Su origen puede ser tubular, del sistema colector o de vejiga, son células de descamación; las provenientes de las vías inferiores bajas, si por el contrario son de categoría dismórficas, debemos pensar que son de origen glomerular (Omar, 2005).

Cilindros

Los cilindros son estructuras alargadas que se han formado dentro del túbulo renal y sirviéndose de éste como molde. La base de su composición es una glucoproteína de Tamm Horsfall, secretado por el epitelio tubular distal y se precipita en determinadas condiciones fisicoquímicas locales en presencia de otras proteínas de procedencia plasmática. La concentración, el pH, la fuerza iónica y la presencia de albúmina son los elementos que intervienen en su formación (Omar, 2001). Su presencia no indica necesariamente daño renal, porque se pueden encontrar en patologías no inherentes al riñón, como en los cuadros de deshidratación, o en

procesos febriles. Nos encontramos varios tipos de cilindros a saber: hialinos, hemáticos, leucocitarios, céreos, grasos (Omar, 2005).

Hialinos: Son depósitos de proteínas, pueden contener algunas inclusiones citoplasmáticas que se le incorporan en el riñón, son incoloros, homogéneos y transparentes, los podemos encontrar en el síndrome nefrótico, además en otros tipos de proteinurias. (Omar, 2005).

Hemáticos: Son aquellos en que sobre el molde proteico se han añadido glóbulos rojos (Omar, 2001). Son siempre patológicos, pueden tener color castaño o ser casi incoloros, se pueden presentar en cualquier glomerulopatía (Omar, 2005).

Leucocitarios: Se observan principalmente en infecciones urinarias, pero pueden presentarse en otros cuadros patológicos del riñón. Nos habla del origen parenquimatoso de la infección (Omar, 2005).

Cristales

Su presencia se denomina cristaluria, la orina normal contiene sales de calcio y uratos que pueden cristalizar, entre estos se pueden encontrar tres categorías; los de orinas alcalinas, los de orinas acidas, y los que resultan de alteraciones metabólicas o de ingestión de fármacos (Omar, 2005).

Orinas acidas:

Los cristales más comúnmente encontrados son: ácido úrico, oxalato de calcio y uratos amorfos, con menor frecuencia los de sulfato de calcio (Omar, 2005).

Orinas alcalinas:

Entre los cristales que se pueden encontrar están: fosfatos triples, fosfatos amorfos, carbonato de calcio, fosfato de calcio y urato de amonio (Omar, 2005).

Pruebas de funcionalismo glomerular**Urea**

Es el principal producto final del metabolismo proteico. Es formada por el hígado por hidrólisis de la arginina por efecto de la arginasa. Es libremente filtrada por el glomérulo y reabsorbida (60%) por el túbulo, principalmente a nivel colector. El 90% de la urea excretada por el organismo corresponde a los riñones, y el 10% restante, al tubo digestivo. Solamente se nota aumento de ella, cuando se ha perdido el 50% de la masa renal, es decir, los valores de urea se elevan en fracaso renal sólo después de una reducción sustancial de la velocidad de filtración glomerular. Por esta razón no es tan útil para detectar modificaciones precoces de la función renal (González 2009). Su eliminación es variable, dependiendo del volumen urinario, el estado de hidratación y la concentración plasmática. Por lo tanto, no es una buena medida de la función renal, sin embargo, sus cifras son muy útiles para valorar el hígado.

catabolismo proteico, disminución de la ingesta proteica y la destrucción tisular. (Omar, 2005).

Creatinina

Es derivada del metabolismo de la creatina del músculo, por degradación enzimática, solo 2% de ella es convertida cada día a creatinina y excretada por la orina. La excreción de creatinina es proporcional a la masa muscular y es relativamente constante en cada individuo. El ejercicio y la ingesta alta de carne pueden aumentar la creatinina su excreción urinaria, al igual que las enfermedades degenerativas de los músculos. Su concentración en el suero es constante, dependiendo de la ingesta proteica y de su catabolismo, por esta razón, es más fiable como índice de retención nitrogenada. Como su concentración es constante, es la manera de informarse como está el índice de filtración glomerular.

Los factores más importantes que influyen en la creatinina plasmática son:

- Aumento progresivo del nivel de filtración glomerular.
- Aumento de la masa muscular.
- Carga de creatinina exógena (materna) durante el periodo neonatal (primera semana) (Omar, 2005).

Depuración de Creatinina

Es la prueba más usada en la clínica nefrológica para medir la velocidad de filtración glomerular. Las personas normales con dietas estables presentan una

generación y eliminación constante, de modo que la eliminación de creatinina, se asemeja bastante a la velocidad de filtración glomerular, la fórmula para calcular la depuración es:

$\frac{UCr \times VM}{PCr}$ donde:

PCr

UCr: Concentración urinaria de creatinina.

VM: Volumen minuto urinario.

PCr: Concentración sanguínea de creatinina.

Valores normales: 60 (+/- 20) ml/min/m² sc. (Omar, 2005).

Proteinuria de 12 horas:

Se debe hacer una recolección preferiblemente nocturna, de 6 pm a 6 am, con el fin de evitar la proteinuria ortostática y la del ejercicio, hay que recordar, la primera orina se desecha es para el vaciamiento vesical, esta prueba mide la cantidad de proteínas eliminada en una unidad de tiempo (hora), la muestra que se obtiene. Se aplica la siguiente fórmula.

$\frac{\text{mgrs / ml} \times \text{volumen urinario}}{\text{Tiempo en horas}}$

Tiempo en horas

Valores normales: < 4 mgs/h/m² sc

Interpretación:

5 a 39 mgs/hr/m² sc: Proteinuria Moderada

40 mgs/h/m² sc: Proteinuria Masiva o Síndrome Nefrótico (Omar, 2005).

Pruebas de funcionalismo tubular

Calciuria 24 horas

Se calcula cuantitativamente la eliminación de calcio urinario, para esta prueba se recolecta orina por 24 horas.

Valores normales: < 4 mg / kg / día (Omar, 2005).

Excreción fraccionada ácido úrico (EF):

La EF expresa el volumen de sangre (ml) que queda desprovisto de la sustancia en estudio por cada 100 ml de filtrado glomerular renal (GFR). Los resultados aparecen como ml/100 ml GFR o, simplemente, como porcentaje (%). Para su cálculo, es necesario conocer las concentraciones plasmáticas y urinarias de creatinina y del soluto (s) a estudiar (Yanes, et al, 2010).

La fórmula es:

FE ácido Úrico: $\frac{\text{U/P ácido úrico}}{\text{U/P creatinina}} \times 100$

Valor normal:

RN: 18%.

Resto: 16%. (García y Hernández, 2009).

Gases sanguíneos:

El organismo sostiene un sistema efectivo para el mantenimiento del equilibrio ácido – básico (Equil A/B), en otras palabras, la eliminación de radicales ácidos del medio interno, para ello presenta tres tipos de mecanismos con el fin de neutralizar o eliminar dichos radicales, estos son:

- a) Tampones intra y extracelulares.
- b) Pulmonar.
- c) Renal.

a) Sistema de tampones intra y extracelulares: actúan a nivel físico-químico, son el primer eslabón que estando constituido fundamentalmente por el sistema bicarbonato – ácido carbónico, que actúan en defensa del pH extracelular. El de la hemoglobina, que debido a la capacidad de los glóbulos rojos, para aceptar muchos hidrogeniones (H^+). El de los fosfatos orgánicos y proteínas, este amortiguador tiene una influencia limitada en la regulación del equilibrio (Omar, 2005).

b) El segundo es la acción pulmonar: la cual regula el equilibrio ácido – básico con el intercambio gaseoso permitiendo la eliminación del ácido carbónico. Su acción es mediata, que se dispara cuando el primero ha fallado, tiene una capacidad reducida ya que solo puede eliminar ácidos volátiles en forma de agua más anhídrido carbónico ($H_2O + CO_2$), pero se ve imposibilitada para eliminar ácidos no volátiles (Omar, 2005).

c) El tercero es el renal: es el más completo de los tres, su acción comienza cuando se está agotando el segundo, genéticamente el riñón es el encargado de mantener el equilibrio ácido – básico del organismo. El mantenimiento del primero se hace en tres etapas: la primera, reabsorción de bicarbonato, la segunda recuperación de fosfatos o acidez titulable. Con este mecanismo se genera bicarbonato y se eliminan los radicales de acidosis. Y por último la formación de amonio. Que es un receptor de ion hidrogeno, su principal acción esta en nefron distal con la eliminación de radicales acidosis (Omar, 2001).

Valores normales:

Venoso	
pH	7.35 – 7,45
PCO₂	35 - 45 mmHg
HCO₃	RN: 18 - 20, resto 23 - 25
EB	+/- 2

Electrolitos séricos:

Sodio (Na^{++}) es el ión extracelular por excelencia, su metabolismo es regido por múltiples controles, siendo el renal el más importante, tanto la situación en el espacio extracelular como el intracelular se mantiene en constante intercambio, su conocimiento es útil para entender el mantenimiento del volumen circulatorio y la regulación de la osmolaridad plasmática (Omar, 2005).

Potasio (K^{+}) es el principal ión intracelular, es responsable de la conducción del impulso nervioso, voluntario como involuntario, su control metabólico es también fundamentalmente renal (Omar, 2005).

Cloro (Cl^{-}) es el anión extracelular más abundante, su importancia radica en el mantenimiento de la presión osmótica y en el equilibrio ácido – básico, su déficit es acompañado por el sodio. Se encuentra elevado en la acidosis tubular renal (Omar, 2005).

Cuando se presenta desequilibrio en estos iones debemos pensar que algún problema renal está involucrado directa o indirectamente, ya que sabemos que dicho órgano, se ocupa de mantener el equilibrio hidroelectrolítico y ácido – básico del organismo (Omar, 2005).

Calcio (Ca^{++}) es el catión divalente más importante del organismo. Constituye el 1,5 - 2 % del peso total. El 98 % del calcio corporal se encuentra en el hueso en forma de cristales de hidroxapatita y alrededor del 1 % está disponible para intercambiarse con el LCR, este se realiza a través del recambio óseo

(reemplazamiento y remodelación del hueso en el transcurso de la vida) y el equilibrio homeostático (Torre y Pelayo, 2006).

El calcio total circula en el líquido extracelular en 3 fracciones diferentes: la fracción ionizada, la más importante, que representa el 47 % del total; la fracción unida a la proteína plasmática, en 4 % (albúmina) y la fracción quelada con aniones como el bicarbonato, citrato, sulfato y lactato. La fracción ionizada y la que forma complejos constituyen el denominado calcio difusible o ultrafiltrable. (Torre y Pelayo, 2006).

El fósforo (P) El fósforo representa el 1 % del peso corporal y es en su mayor parte un anión intracelular. El fosfato existe en el organismo de forma orgánica e inorgánica. El inorgánico se encuentra en alta concentración en el hueso y en las células, sin embargo, en el líquido extracelular la concentración del inorgánico es muy baja (Torre y Pelayo, 2006).

El fosfato inorgánico a 90 % es ultrafiltrable, de este, más de la mitad se encuentra disociado, el 80 % como anión divalente (HPO_4^{2-}) y el 20 % como anión monovalente (H_2PO_4^-). El fosfato ultrafiltrable se compone de sales de Na^+ , Ca^{++} , y Mg^{++} . El fosfato inorgánico no ultrafiltrable se encuentra unido a proteínas y el fosfato orgánico plasmático está formado completamente por fosfolípidos (Torre y Pelayo, 2006). Valores normales:

Sodio	135 a 145 meq/lts o mmol/lts
Potasio	3.5 a 5,5 meq/lts o mmol/lts
Cloro	90 a 106 meq/lts o mmol/lts
Calcio	8,5 – 11,5 mg/dL
Fosforo	2,5 – 5,7 mg/dL

Para la validez y confiabilidad de los datos recolectados de las historias clínicas se realizó una revisión bibliográfica de los equipos electrónicos y los fundamentos y/o principios que fueron utilizados por el laboratorio del Anexo Pediátrico del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti, en el procesamiento de las muestras de la población pediátrica durante el periodo del estudio.

1.- Olympus AU 400.

Sistema analítico totalmente automatizado que utiliza la química clínica y los parámetros inmunológicos, a través de un conjunto de reactivos para medir las diferentes concentraciones presentes en las muestras, de igual manera realiza combinaciones para la detección de pruebas específicas y estandarizadas.

Este equipo realiza las siguientes pruebas:

Examen de orina.

Pruebas de Funcionalismo Glomerular:

Urea y creatinina.

- b) Depuración de Creatinina.
- c) Proteinuria de 12 - 24 hrs.
- d) Relación Albúmina / Creatinina.

Pruebas de Funcionalismo Tubular:

Relación Calcio/Creatinina.

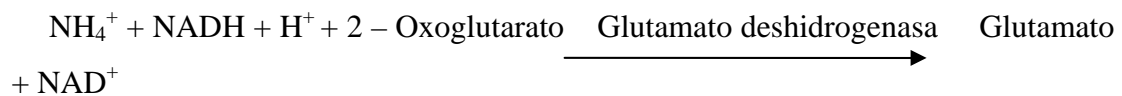
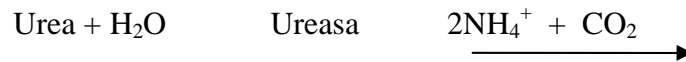
Calciuria 24 hrs.

Relación Ácido Úrico/ Creatinina.

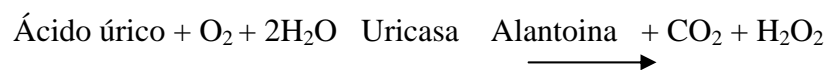
Fundamentos de los reactivos:

Creatinina: (Picrato alcalino); Fundamento del método: la creatinina presente en la muestra reacciona con el picrato en medio alcalino originando un complejo coloreado. Se mide la velocidad de formación de dicho complejo en periodos iniciales cortos, evitándose así la interferencia de otros compuestos (Bartels et al, 2006).

Urea: (Ureasa/Glutamato deshidrogenasa): Fundamento del método: la urea presente en la muestra consume, según las reacciones acopladas descritas a continuación, NADH que se cuantifica espectrofotométricamente: (Talke, 2006).



Ácido úrico: (Uricasa/Peroxidasa); Fundamento del método: el ácido úrico presente en la muestra origina, según las reacciones acopladas descritas a continuación, un complejo coloreado que se cuantifica por espectrofotometría: (Barham et al, 2006).



Albúmina: (Verde Bromocresol); Fundamento del método: la albúmina presente en la muestra reacciona con el verde bromocresol en medio ácido, originando un complejo que se cuantifica por espectrofotometría (Doumas, 2008).

Calcio: (Arsenazo III); A ph ligeramente ácido y en presencia de iones calcio, el metalo cromógeno. Arsenazo III forma un complejo coloreado, en el cual la absorbancia medida a 650 nm (640-660) es proporcional a la concentración en calcio en la muestra. (Bauer, 2010).

Proteínas: (Biuret); método colorimétrico descrito por Gornall y al. Las relaciones peptídicas de las proteínas reaccionan con Cu^{2+} en solución alcalina para formar un complejo coloreado, del cual la absorbancia, proporcional a la concentración en proteínas en la muestra, es medida a 550 nm. El reactivo Biuret contiene sodio-potasio-tartrato que compleja los iones cúpricos y mantiene su solubilidad en solución alcalina (Tietz, 2008).

2.- Gasómetro: Chiron/Diagnostics – Rapidlab B65.

Es un analizador de gases y electrolitos que utilizan múltiples principios:

pH: El sensor de pH es un medio de células que forma una celda electroquímica cuando se combina con el sensor de referencia externa. El sensor contiene un pH de plata / cloruro de plata rodeado de un hilo solución tampón. Una membrana de vidrio que es altamente sensible y específica para los iones de hidrógeno se separa de la muestra la solución tampón. Cuando la muestra entra en contacto con la membrana de vidrio los iones genera un potencial, que se mide con un voltímetro. Esto refleja la concentración de H y por lo tanto el pH (Harrison y Kath, 2009).

Rango de referencia: pH de 7,35 a 7,45

PCO₂: El sensor es una celda electroquímica que consiste en un electrodo de medición y un electrodo de referencia interno. El electrodo de medición, que es un electrodo de pH está rodeado por una solución de Cloruro / bicarbonato. Una membrana permeable al gas CO₂ se separa de esta solución. El electrodo de

referencia interno, rodeado por la solución de bicarbonato de cloro, proporciona un potencial fijo (Harrison y Kath, 2009).

PO₂: El sensor es una celda electroquímica que incorpora tecnología amperométrica. El sensor consiste en un cátodo de platino y un ánodo de plata, una solución electrolítica y un gas permeable. (Harrison y Kath, 2009).

HCO₃⁻: Lo analiza utilizando la siguiente fórmula.

$$(\text{HCO}_3) = 24,5 + 0.9 A + (A - 2.9)^2 (2.65 + 0,31 \text{ Hb}) / 100$$

Dónde:

$$A = \text{BE} (B) - 0.2 (\text{Hb}) (100 - \text{O}_2 \text{ Sat}) / 100$$

Sodio: El sensor de sodio es un medio de células que forma una pila electroquímica completa cuando se combina con el exterior del sensor de referencia. El sensor contiene un Na plata / cloruro de plata rodeado de alambre de una solución electrolítica con una concentración fija de iones de Na y Cl. Una membrana de vidrio que es muy selectivo para los iones de sodio por otros cationes clínicamente encontradas, separa la muestra de la solución electrolítica. Cuando la muestra entra en contacto con la membrana de vidrio del intercambio de Na iones genera un potencial, que es medido por un voltímetro. Esto refleja el Na concentración, en comparación con la constante el potencial generado por el electrodo de referencia. Como la muestra no es pre-diluido como con los analizadores de laboratorio de rutina, este ensayo (ISE directo) no está sujeto a pseudo efecto de dilución y por lo tanto es el método de elección cuando paraproteinemia o de hipertrigliceridemia se sospecha (Harrison y Kath, 2009).

Potasio : El sensor de potasio es un medio de células que forma una pila electroquímica completa cuando se combinan con las del sensor de referencia externa. El sensor contiene K^+ de plata / cloruro de plata en un alambre rodeado por una solución con una concentración fija de iones de potasio, Valinomicina ionóforos inmovilizados en una matriz de PVC flexible en forma de membrana que los separa de la muestra de la solución electrolítica. Valinomicina es un portador de iones neutral que es muy selectivo para iones de potasio sobre otros cationes clínicamente encontrados. Cuando la muestra entra en contacto con la membrana valinomicina el intercambio de iones K^+ genera un potencial, que es medido por un voltímetro. Esto refleja la concentración de K^+ en comparación con el potencial constante generado por el electrodo de referencia (Harrison y Kath, 2009).

Cloro: El sensor de cloruro es un medio de células que forma una pila electroquímica completa cuando se combinan con la del sensor de referencia externa. El sensor contiene cloruro de plata / cloruro de plata de alambre rodeado por una solución electrolítica con una concentración fija de iones de cloruro. Un derivitizado compuesto de amonio cuaternario inmovilizado en una matriz de polímero, forma la membrana que separa la muestra de la solución electrolítica. La membrana actúa como un intercambiador de iones que es altamente selectiva de los iones de cloruro en otros iones en la muestra. Cuando la muestra entra en contacto con la membrana de intercambio iones de Cl^- genera un potencial, que es medido por un voltímetro. Esto refleja la concentración de Cl^- , en comparación con el potencial constante generados por el electrodo de referencia (Harrison y Kath, 2009).

Calcio: El sensor de calcio es un medio de células que forma una pila electroquímica completa cuando se combina con el exterior de sensor de referencia.

El sensor contiene un Ca^{++} plata / cloruro de plata de alambre rodeado por un electrolito solución con una concentración fija de iones de calcio. Un ionóforo inmovilizado en una matriz de PVC forma la membrana que separa la muestra de la solución electrolítica. El ionóforo es un compuesto que es muy selectivo para los iones de calcio por encima de otros iones. Cuando la muestra entra en contacto con la membrana el intercambio de iones Ca^{++} genera un potencial, que se mide con un voltímetro. Esto refleja la concentración de Ca^{++} en comparación con el potencial constante generado por el electrodo de referencia (Harrison y Kath, 2009).

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de investigación

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, documental, de corte transversal, aplicado a pacientes pediátricos con patologías neoplásicas, Unidad Hemato - Oncológica, Anexo Pediátrico del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, Barcelona-Estado Anzoátegui, Venezuela, en el periodo Enero 2000 – Diciembre 2008.

3.2 Población y muestra

3.2.1 Población

La población en estudio, estuvo representada por la totalidad de historias clínicas de pacientes pediátricas con diagnóstico de patologías neoplásicas, que ingresaron a la Unidad Hemato – Oncológica, anexo pediátrico del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, Barcelona, Estado Anzoátegui, Venezuela, durante el periodo Enero 2000 - Diciembre 2008, con edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años, de ambos sexos, cuyo registro está basado de acuerdo a la siguiente clasificación:

- I.- Linfomas.
- II.- Tumores del sistema nervioso central.
- III.- Sarcoma de partes blandas.
- IV.- Tumores del sistema nervioso simpático.
- V.- Retinoblastomas.
- VI.- Tumores renales.
- VII.- Tumores óseos.
- VIII.- Tumores hepáticos.
- IX.- Tumores de células germinales.
- X.- Carcinomas.
- XI.- Tumores misceláneos.

3.2.2 Muestra

La muestra estuvo constituida por el conjunto de historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión (100 pacientes).

3.2.3 Criterios para el estudio

Criterios de inclusión

1.- Historias clínicas pertenecientes a la Unidad Hemato – Oncológica, anexo pediátrico. del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, Barcelona, Estado Anzoátegui, Venezuela, en el periodo Enero 2000 – Diciembre 2008.

2.- Historias clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de patología neoplásica, que recibieron quimioterapia, de acuerdo a la clasificación.

3.- Edades comprendidas entre el nacimiento y los 18 años, de ambos sexos.

4.- Historias clínicas que cuenten con las pruebas de funcionalismo renal post-quimioterapia.

Criterios de exclusión

1.- Historias clínicas de pacientes pediátricos con nefropatía previa al tratamiento de quimioterapia.

2.- Historias clínicas que no se encuentran en el Servicio de Registro Estadístico de Salud del anexo pediátrico, del Hospital Universitario Dr. Luís Razetti.

3.3 Materiales y equipos

Historias clínicas de pacientes pediátricos con patología neoplásica.

Ficha de registros de datos (Ver apéndice A).

Planillas de solicitud de historias clínicas (Ver apéndice B).

Autorización del Servicio de Registro Estadístico de Salud, del Anexo Pediátrico, del Hospital Universitario, Dr. Luis Razetti.

Textos bibliográficos, Tesis de grado, Tesis de ascenso, Revistas científicas e internet.

Computador personal.

Lápiz de grafito.

Borrador.

3.4 Métodos

3.4.1 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Los datos fueron obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas correspondientes, recopilados a través del diseño de una Ficha de Registro asignada a cada niño (Ver apéndice A), en la cual se asentaron los datos pertinentes de la población estudiada, previa solicitud (Ver Apéndice B) y autorización del Servicio de Registro Estadístico de Salud, del anexo pediátrico, Dr. Rafael Tobías Guevara del Hospital Universitario, Dr. Luis Razetti.

3.4.2 Interpretación y evaluación de los datos obtenidos

Una vez recolectados los datos correspondientes al primer ciclo de quimioterapia, estos fueron analizados e interpretados, para así determinar las diferentes alteraciones renales presentes en estos pacientes de acuerdo a las pruebas de funcionalismo renal establecidas en la Ficha de Registros de Datos (Ver Apéndice A), pre y post administración de quimioterapia. Para tal fin nos basamos en rangos establecidos por referencias bibliográficas citadas, los cuales fueron estructurados y enmarcados en las siguientes tablas:

ANÁLISIS QUÍMICO		
FUNCIONALISMO GLOMERULO - TUBULAR		
	Normal	Patológico
CARACTERES MACROSCOPICOS		
Proteínas	Negativo	2+ positivo
	Normal	Patológico
Glucosa	Negativo	2+ Positivo
Aspecto	Limpia,	Francamente Turbio
Pigmentos Biliares	Negativo Transparente.	Positivo
Nitritos	Negativo	Positivo
	Ámbar	Oscuro,
Hemoglobina	Negativo	Rojiza, Rojo Oscuro, 2+ Positivo Verde.
Acetona	Negativo	Positivo
Densidad	1005 - 1030	< 1005
ANÁLISIS MICROSCOPICO		
		>1030
pH	Normal 4,5 - 5,5	Patológico < 4,5
Células Epiteliales Planas	Escasas	Moderadas -

		Abundantes
Leucocitos	0 - 5 xc	> 5
Hematíes	3 - 5 xc	> 5
Cilindros	Ausentes	Presentes: Hialinos, Hemáticos, Leucocitarios, Céreos, Grasos
Bacterias	Escasas	Moderado – Abundantes
Cristales	Ausentes	Presentes

Fuente: Omar, G. 2005. Importancia de las pruebas de laboratorio y técnicas imagenológicas en el paciente de nefrología pediátrica. Editorial U.D.O. Barcelona-Estado Anzoátegui. Venezuela. Pp. 6-22.

FUNCIONALISMO GLOMERULAR		
Pruebas	Normal	Patológico
Creatinina	0,34 a 1,5 mg/dl	Fuera de los rangos señalados
Urea	20 a 40 mgdl.	Fuera de los rangos señalados
Depuración de Creatinina	60 (+/- 20) ml/min/m ² SC	Fuera de los rangos señalados
Proteinuria 24 horas	< 4 mgs/hr/m ² SC	> 5 mg/hrs/mts SC

Fuente: Omar, G. 2005. Importancia de las pruebas de laboratorio y técnicas imagenológicas en el paciente de nefrología pediátrica. Editorial U.D.O. Barcelona, Venezuela. pp 6-22.

Fuente: Omar, G. 2005. Importancia de las pruebas de laboratorio y técnicas imagenológicas en el paciente de

FUNCIONALISMO TUBULAR		
Pruebas	Normal	Patológico
Calciuria 24 horas	< 4 mgs/kg/día	> 4 mgs/kg/día
FE de Ácido Úrico	RN: 18%. Resto: 16%.	Fuera de los Rangos
Gases Sanguíneos		
pH	7.35 a 7.45	Fuera del Rango Señalado
PCO ₂	35 - 45 mmHg	Fuera del Rango Señalado
HCO ₃	RN: 18-20. Resto 23 - 25 meq/lts	Fuera del Rango Señalado
E.B	+/- 2.	Fuera del Rango Señalado
Electrolitos Séricos		
Sodio (Na ⁺⁺)	135 - 145 meq/lts	Fuera del Rango Señalado
Potasio (K ⁺)	3.5 - 5.5 meq/lts	Fuera del Rango Señalado
Calcio (Ca ⁺⁺)	8,5 - 11,5 mg/dl	Fuera del Rango

		Señalado
Fosforo (P ⁺)	2,5 – 5,7 mg/dl	Fuera del Rango Señalado

nefrología pediátrica. Editorial U.D.O. Barcelona, Venezuela. Pp. 6-22.

Se instauró un sistema comparativo entre los valores recolectados y los valores de las tablas antes señaladas y de acuerdo a ello, se establecieron los parámetros para indicar las alteraciones del funcionalismo renal que se presentaron en los pacientes estudiados, los cuales posteriormente fueron distribuidos de acuerdo a los objetivos específicos de la investigación. De igual manera se estructuró una tabla que señala las patologías y su respectivo esquema terapéutico, a fin de realizar las distribuciones en los gráficos utilizando la simbología allí descrita para cada una de ellas.

Patología Neoplásica	Símbolo	Esquema Terapéutico
Linfoma Hodgkin	EQ 1	CICLOFOSFAMIDA, PROCARBAZINA, ADRIAMICINA, BLEOMICINA, VINBLASTINA Y VINCRIPTINA.
Linfoma No Hodgkin tipo B	EQ 2	CICLOFOSFAMIDA, VINCRIPTINA, ADRIAMICINA, METROTREXATE y LEUCOVORINA MTX-
Linfoma No Hodgkin tipo T	EQ 3	VINCRIPTINA, DAUNOBLASTINA, L-ASPARIGINASA, CICLOFOSFAMIDA, ARAC, MERCAPTOPURINA
RMS Bajo Grado	EQ 4	VINCRIPTINA y ACTINOMICINA
RMS Bajo Riesgo e intermedio	EQ 5	VINCRIPTINA, ACTINOMICINA y CICLOFOSFAMIDA
RMS Alto Riesgo	EQ 6	VINCRIPTINA, CICLOFOSFAMIDA e IRINOTECAN
Sarcoma de Ewing	EQ 7	VINCRIPTINA, CICLOFOSFAMIDA, DOXORUBICINA, MESNA, AMIFOSTINE y DEXTRAZOXANE
Osteosarcoma	EQ 8	ADRIAMICINA, PLATINO, METOTREXATO, IFOSFAMIDA Y ADRIAMICINA
Meduloblastoma	EQ 9	CARBOPLATINO, VINCRIPTINA, IFOSFAMIDA y ETOPOXIDO

Gliomas Bajo Grado	EQ 10	VINCRISTINA, CARBOPLATINO y AMIFOSTINE
Gliomas Bajo Grado en progresion	EQ 11	TEMOZOLOMIDE
Gliomas Alto Grado	EQ 12	TEMOZOLOMIDE +RADIOTERAPIA
Neuroblastoma	EQ 13	CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA, VINCRISTINA, CISPLATINO, ETOPOCIDO y DEXRAZOXANE
Hepatoblastoma y Pancreatoblastoma	EQ 14	CISPLATINO, VINCRISTINA, 5-FU y AMIFOSTINE
Histiocitosis	EQ 15	VINBLASTINA
T.U. Células germinales	EQ 16	BLEOMICINA, ETOPOSIDE, AMIFOSTINE y CISPLATINO
Retinoblastoma	EQ 17	CARBOPLATINO y ETOPSIDO

Fuente: Acquatella, G. 2006. Tumores sólidos en niños. Acquatella, G. B.A.D.A.N, Banco de drogas antineoplásicas, Esquemas de quimioterapia 2006-2007. Inversiones Quantum C.R.M, C.A., Venezuela. 1° Edición. Parte II – Sección II: 96 - 118.

3.5 Presentación y Análisis de la Información

El análisis se realizó mediante el uso de la estadística descriptiva con el uso distribución de frecuencia: números absolutos y porcentajes a la muestra, lo cual facilitara la realización de la discusión de resultados, conclusiones y recomendaciones.

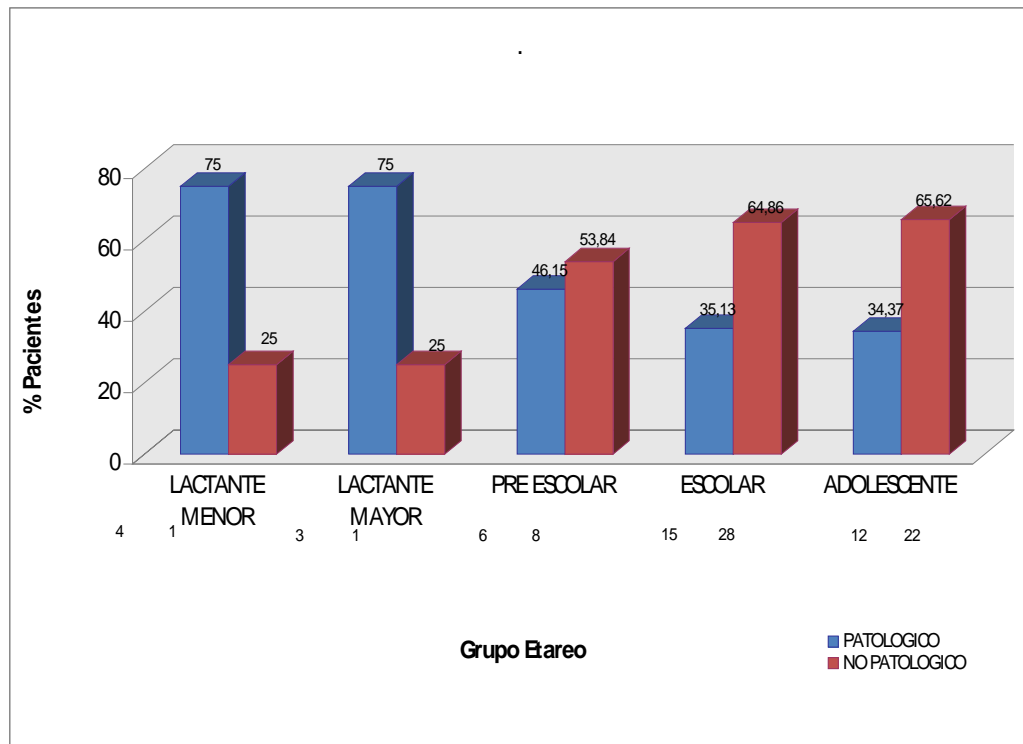
Los resultados se presentaron en gráficos para la cual se utilizó: Software Microsoft Word y Excel en frecuencias absolutas y porcentajes.

CAPITULO IV

RESULTADOS

4.1 Presentación de Resultados

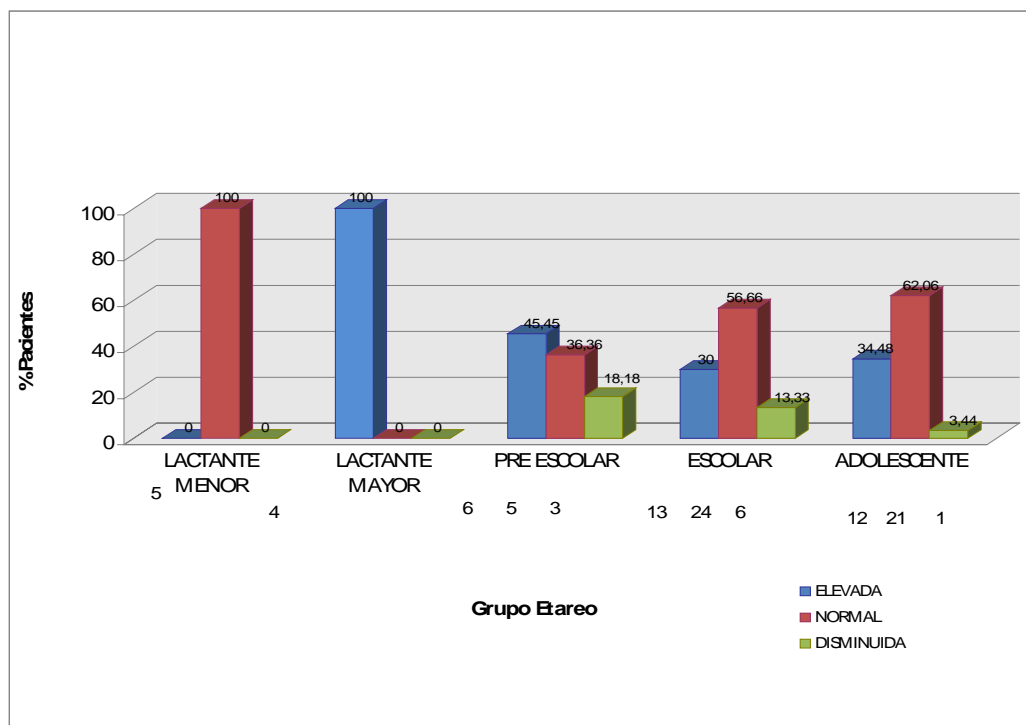
GRAFICO N° 1: Uroanálisis post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: En las pruebas de Uroanálisis se pudo evidenciar que el 75% de los pacientes correspondientes al grupo de lactantes menores (4 pacientes de un total de 5) y lactantes mayores (3 pacientes de un total de 4) presentaron Uroanálisis patológico seguido por los pre-escolares con un 46,15% (6 pacientes de un total de 14).

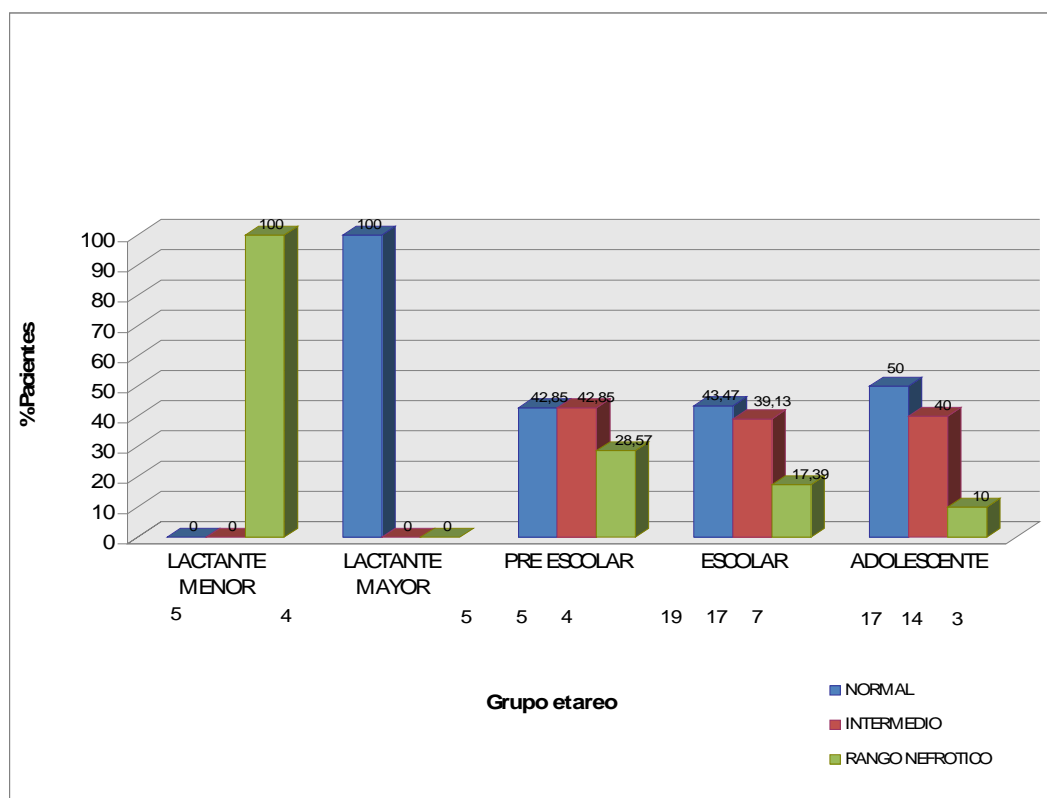
GRAFICO N° 2: Depuración de creatinina post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncológica, Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: Se evidencia elevación de la Depuración de Creatinina: lactantes mayores 100% (4 pacientes de un total de 4), pre-escolares 45,45% (6 pacientes de un total de 14), adolescentes 34,48% (12 pacientes de un total de 34) y escolares 30% (13 pacientes de un total de 43). Igualmente se pudo observar disminución en la Depuración de Creatinina: pre-escolares 18,18% (3 pacientes de un total de 14), escolares 13,33% (6 pacientes de un total de 43) y adolescentes 3,44% (1 paciente de un total de 34).

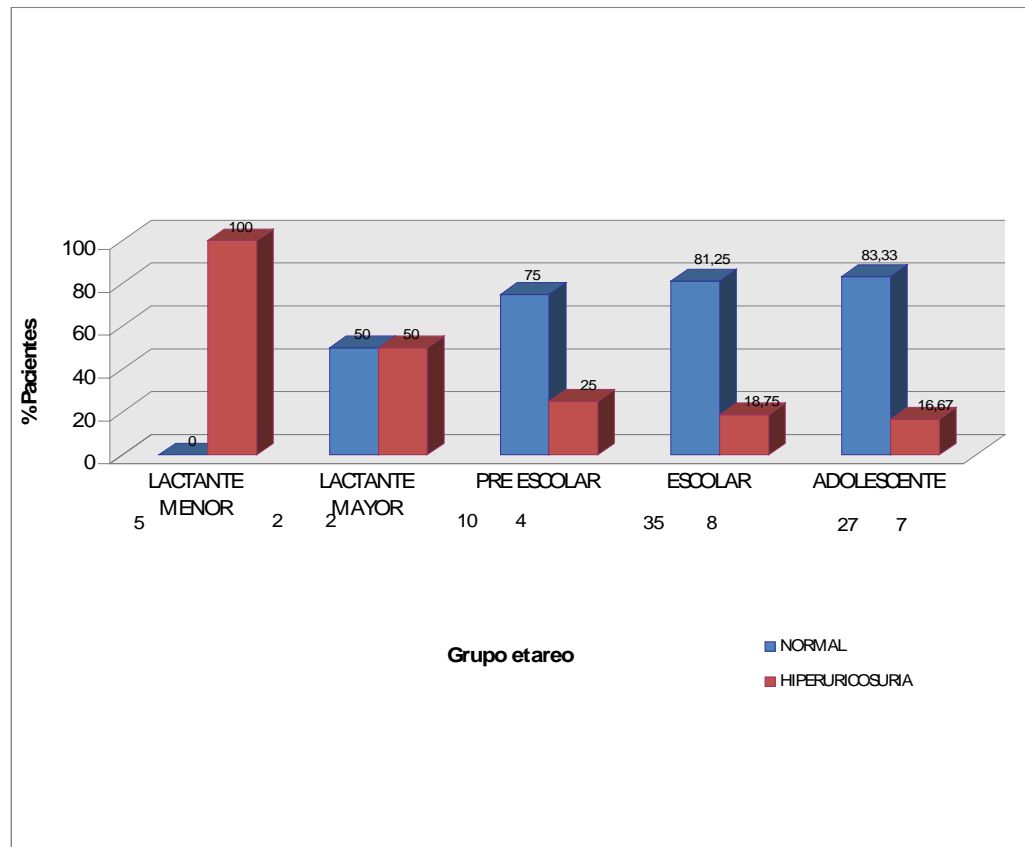
GRAFICO N° 3: Proteinuria post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: Se observa Proteinuria en Rango nefrótico: lactantes menores en un 100% (5 pacientes de un total de 5 pacientes), pre-escolares 28,57% (4 pacientes de un total de 14), escolares 17,39% (7 pacientes de 43) y adolescentes 10% (3 pacientes de un total de 34). Al mismo tiempo se evidencia proteinuria en rango intermedio: pre-escolares 42,85% (6 pacientes de un total de 14), adolescentes 40% (14 pacientes de un total de 34) y escolares 39,13% (17 pacientes de un total de 43).

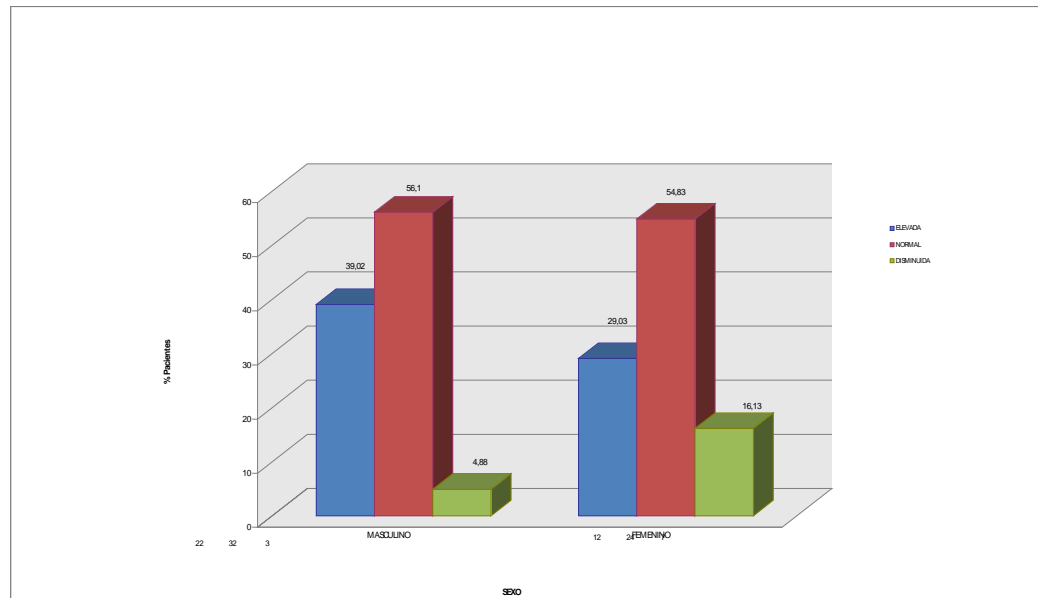
GRAFICO N° 4: Fracción de excreción de ácido úrico en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: Se evidencia Hiperuricosuria: lactantes menores en un 100% (5 pacientes de un total de 5), lactantes mayores en un 50% (2 pacientes de un total de 4), pre-escolares en un 25% (4 pacientes de un total de 14), escolares con un 18,75% (8 pacientes de un total de 43) y adolescentes en un 16,67% (7 pacientes de un total 34).

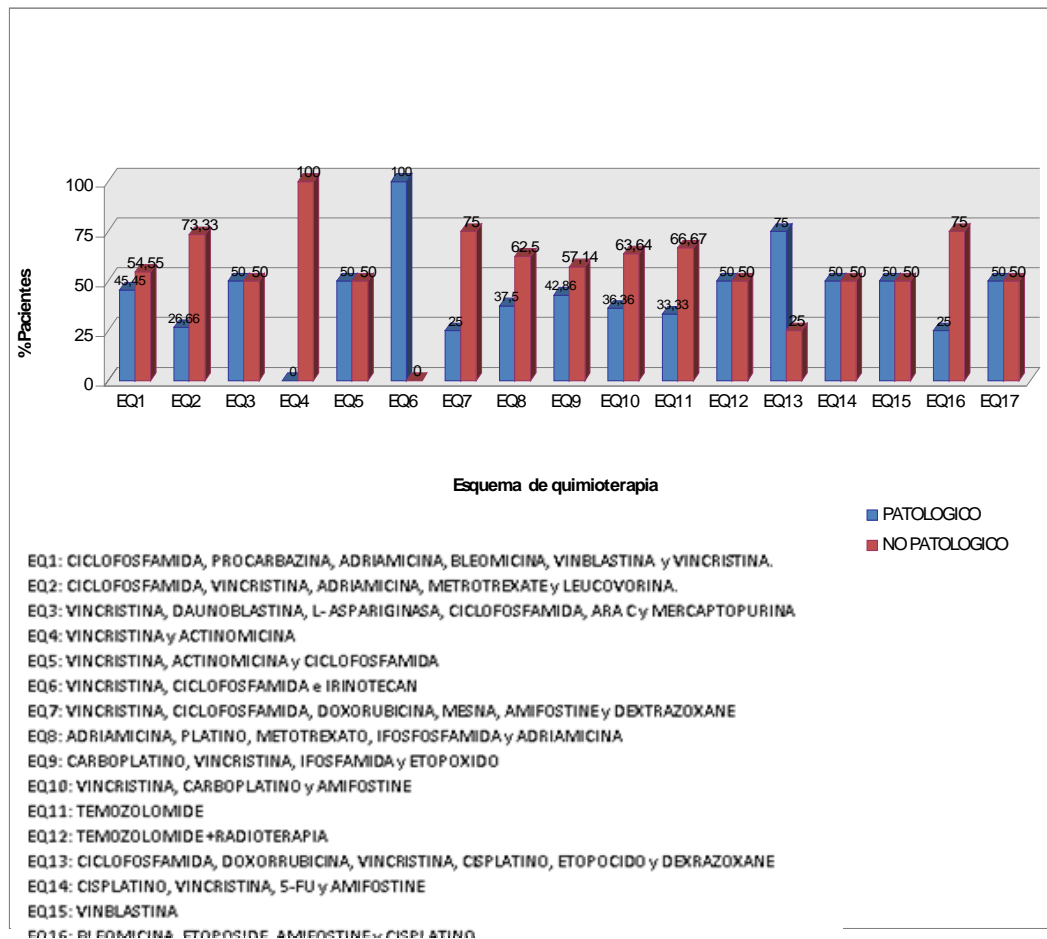
GRAFICO N° 5: Depuración de creatinina post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: De acuerdo al género, se pudo evidenciar elevación de la Depuración de Creatinina: en mayor proporción en el sexo masculino 39,02% (22 pacientes de un total de 57) sobre el sexo femenino 29,03% (12 pacientes de un total de 43). Así mismo, se observó disminución en la Depuración de Creatinina en mayor proporción en el sexo femenino 16,13% (7 pacientes de un total de 43) mientras que el sexo masculino presento 4,88% (3 pacientes de un total de 57).

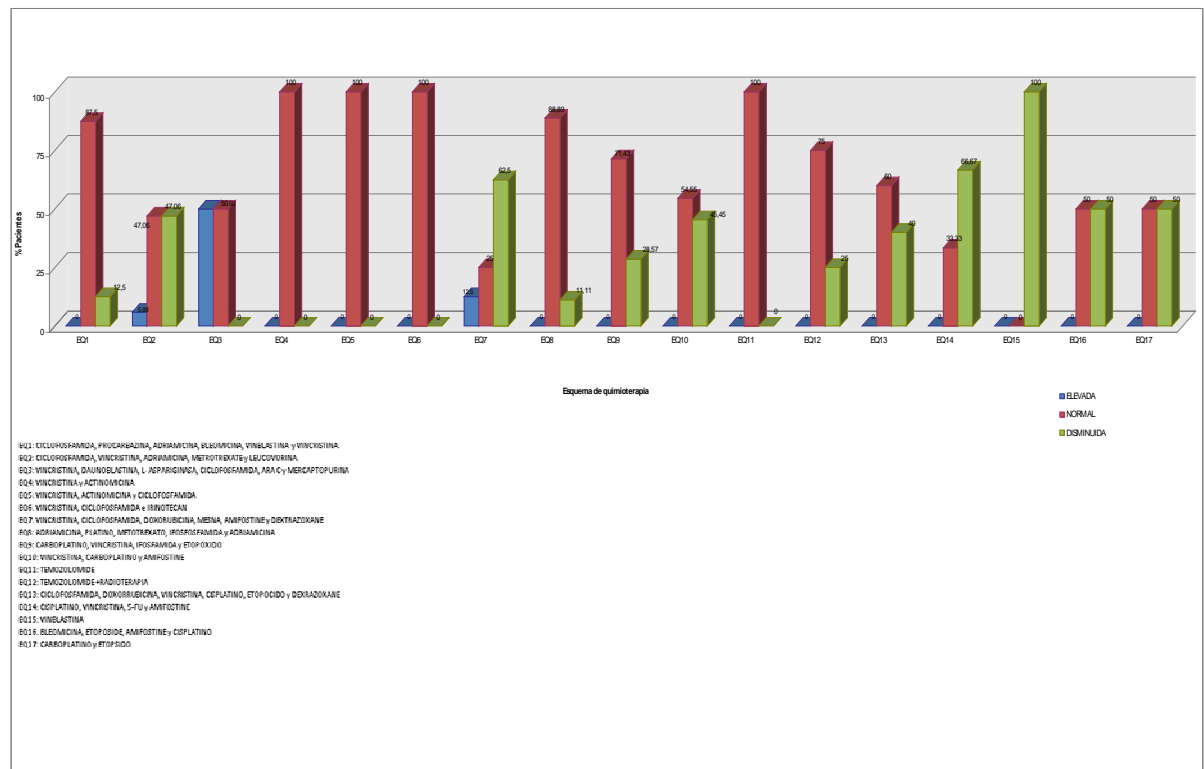
GRAFICO N° 6: Uroanálisis post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: Se puede observar que más del 50% de los pacientes tratados con quimioterapia presentaron Uroanálisis patológico en especial con el esquema EQ 6 (100%), EQ13 (75%) y por último EQ3,5,12 y 17 (50%).

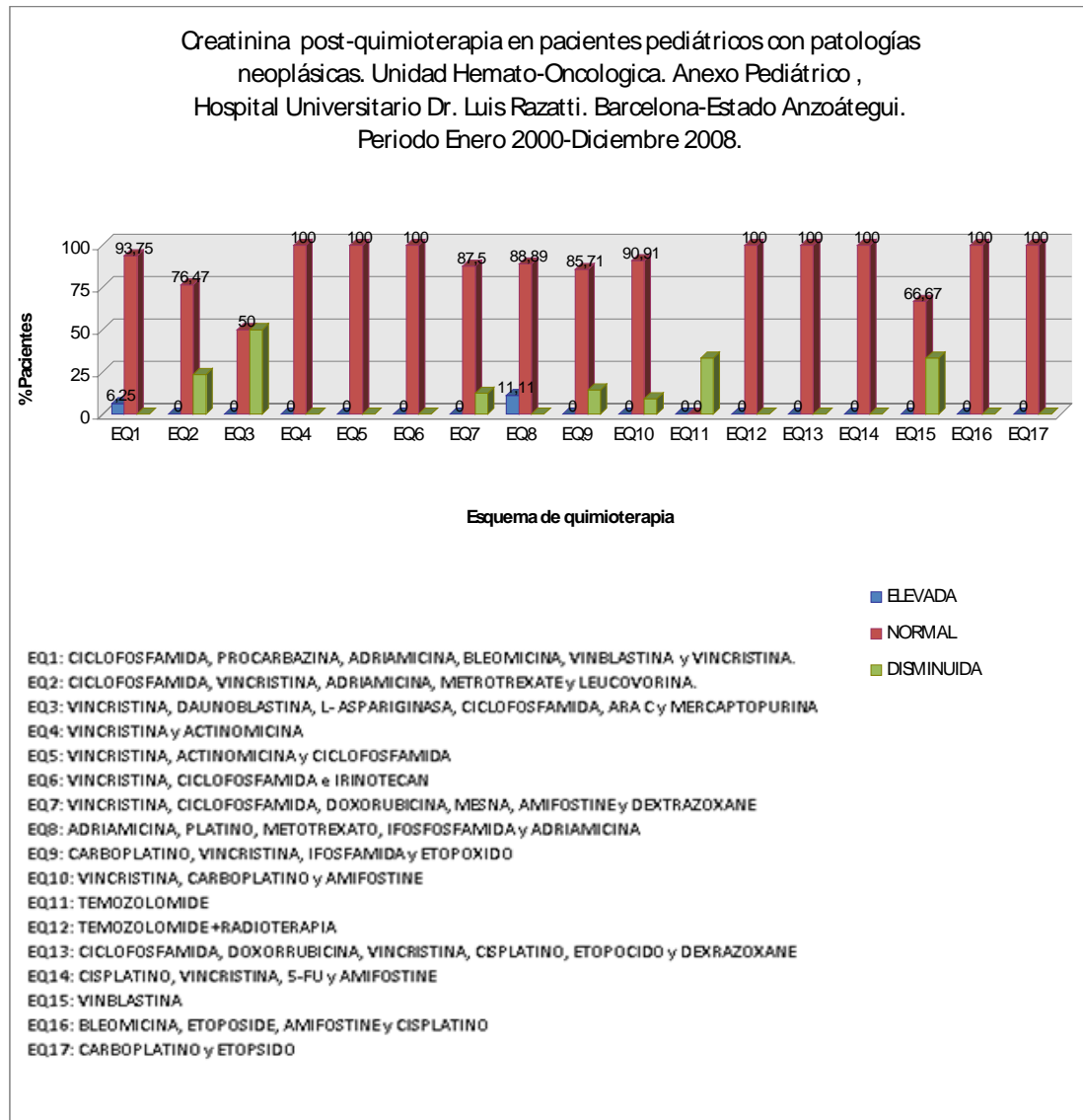
GRAFICO N° 7: Urea post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: Se evidencia que el esquema de quimioterapia que produjo mayor alteración de la Urea fue el EQ3 (50%), EQ7 (12,5%) y por último el EQ2 (5,83%).

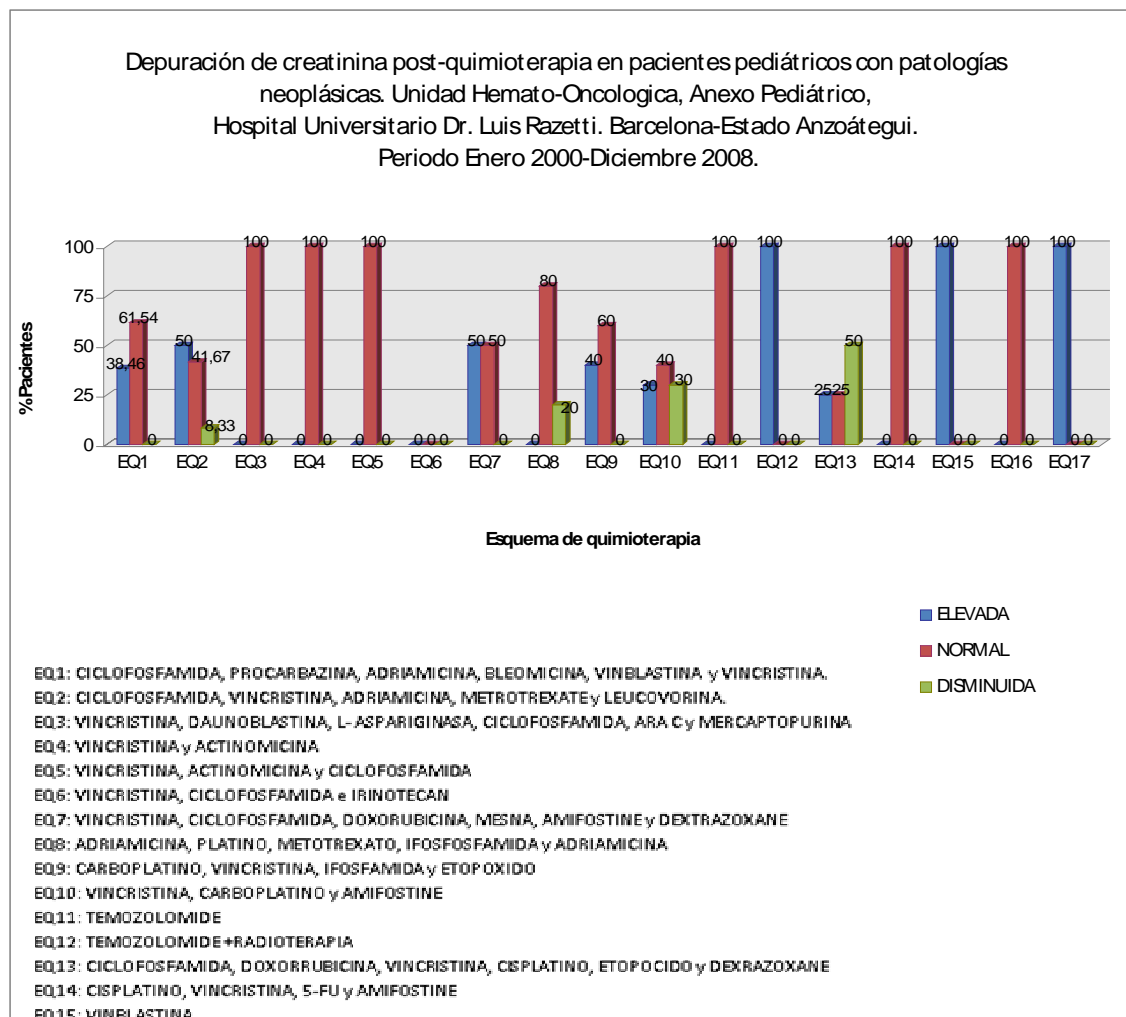
GRAFICO N° 8: Creatinina post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica. Anexo Pediátrico , Hospital Universitario Dr. Luis Razatti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razatti.

Análisis: Se observa el efecto de la quimioterapia sobre la creatinina en los esquemas EQ8 (11,11%) y EQ1 (6,25%).

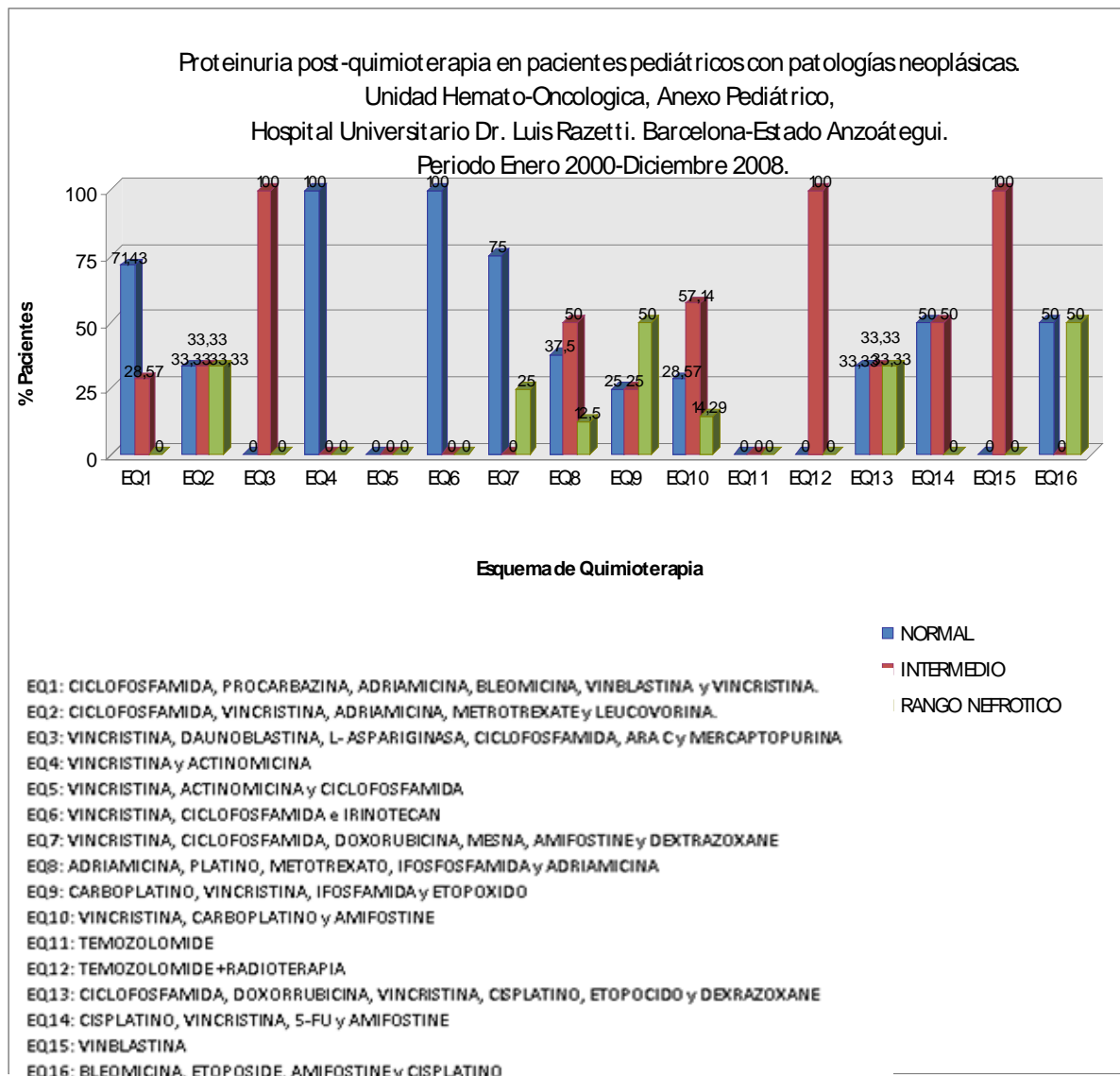
GRAFICO N° 9: Depuración de creatinina post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: El esquema de quimioterapia que presento mayor alteración en la elevación de la Depuración de Creatinina con un 100% fueron EQ12, 15 y 17; seguido de los esquemas EQ 2 y 7 (50%) y el EQ9 (40%). Así mismo, se evidencia que los esquemas que produjeron disminución de la Depuración de Creatinina fueron los esquemas EQ13 (50%), EQ10 (30%) y EQ8 (20%).

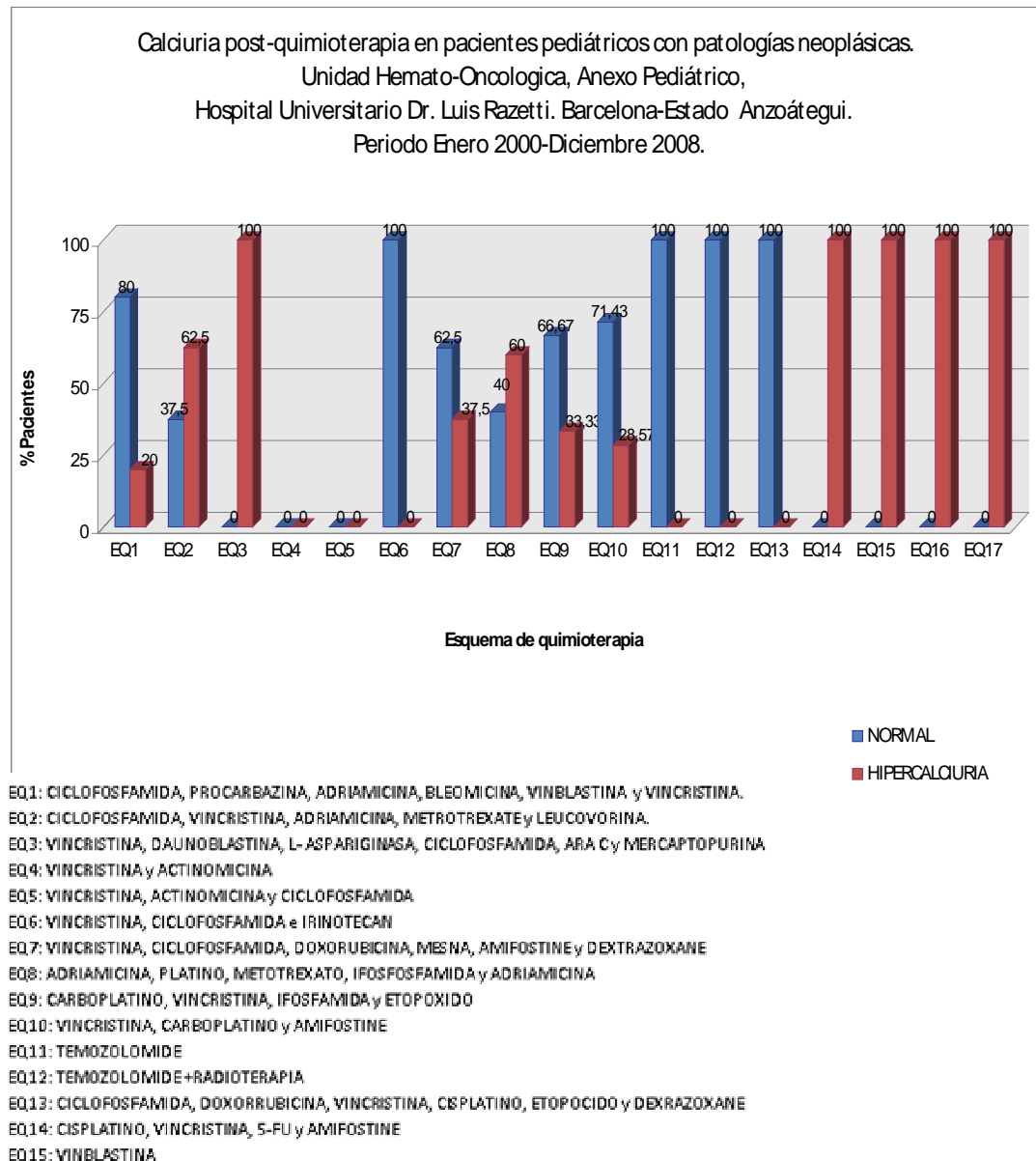
GRAFICO N° 10: Proteinuria post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: El esquema de quimioterapia que presento Proteinuria no rango nefrótico fueron el esquema EQ3, 12 y 15 (100%), EQ10 (57,14%) y EQ8 (50%). Mientras que los esquemas que provocaron Rango Nefrótico fueron EQ9 y 16 (50%), EQ2 y 13 (33,33%) y por último EQ7 (25%).

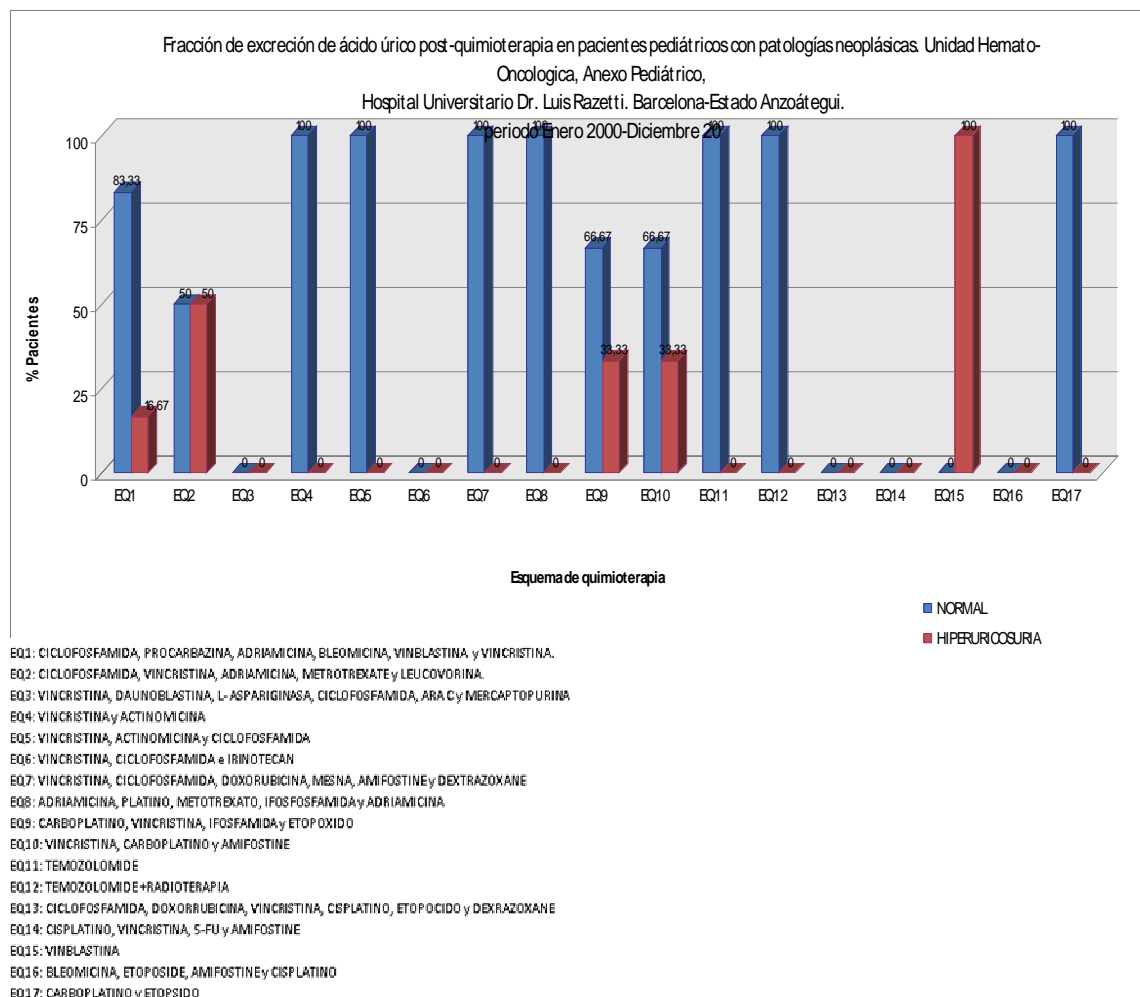
GRAFICO N° 11: Calciuria post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: El esquema de quimioterapia que presento Hipercalcemia fueron el esquema EQ3, 14, 15,16 y 17 (100%), seguido del EQ2 (62,5%) y EQ8 (60%).

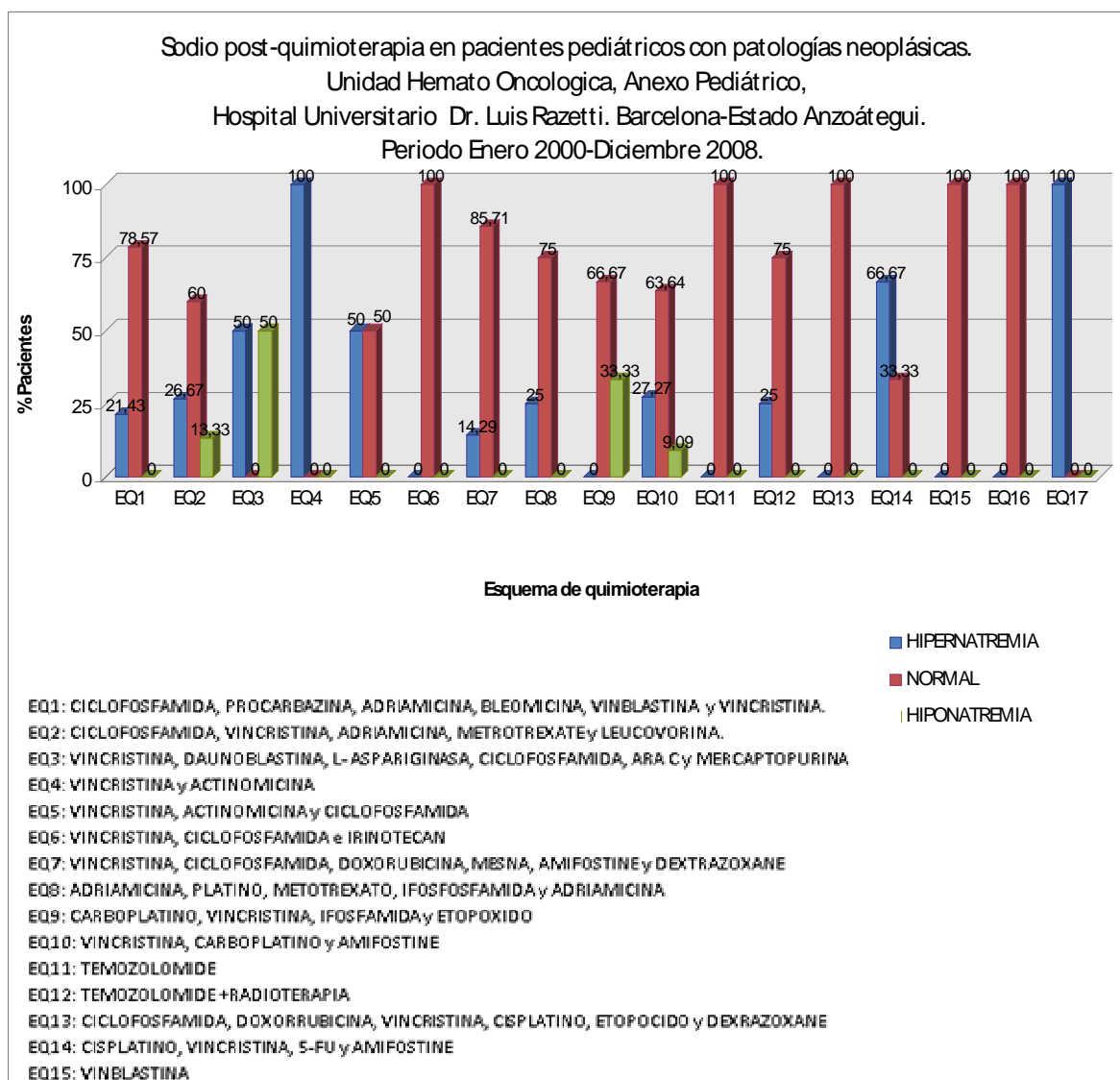
GRAFICO N° 12: Fracción de excreción de ácido úrico post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. periodo Enero 2000-Diciembre 2008



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: El esquema de quimioterapia que presentó Hiperuricosuria en mayor proporción fue el EQ15 (100%), EQ2 (50%), y EQ9 y 10 (33,33%).

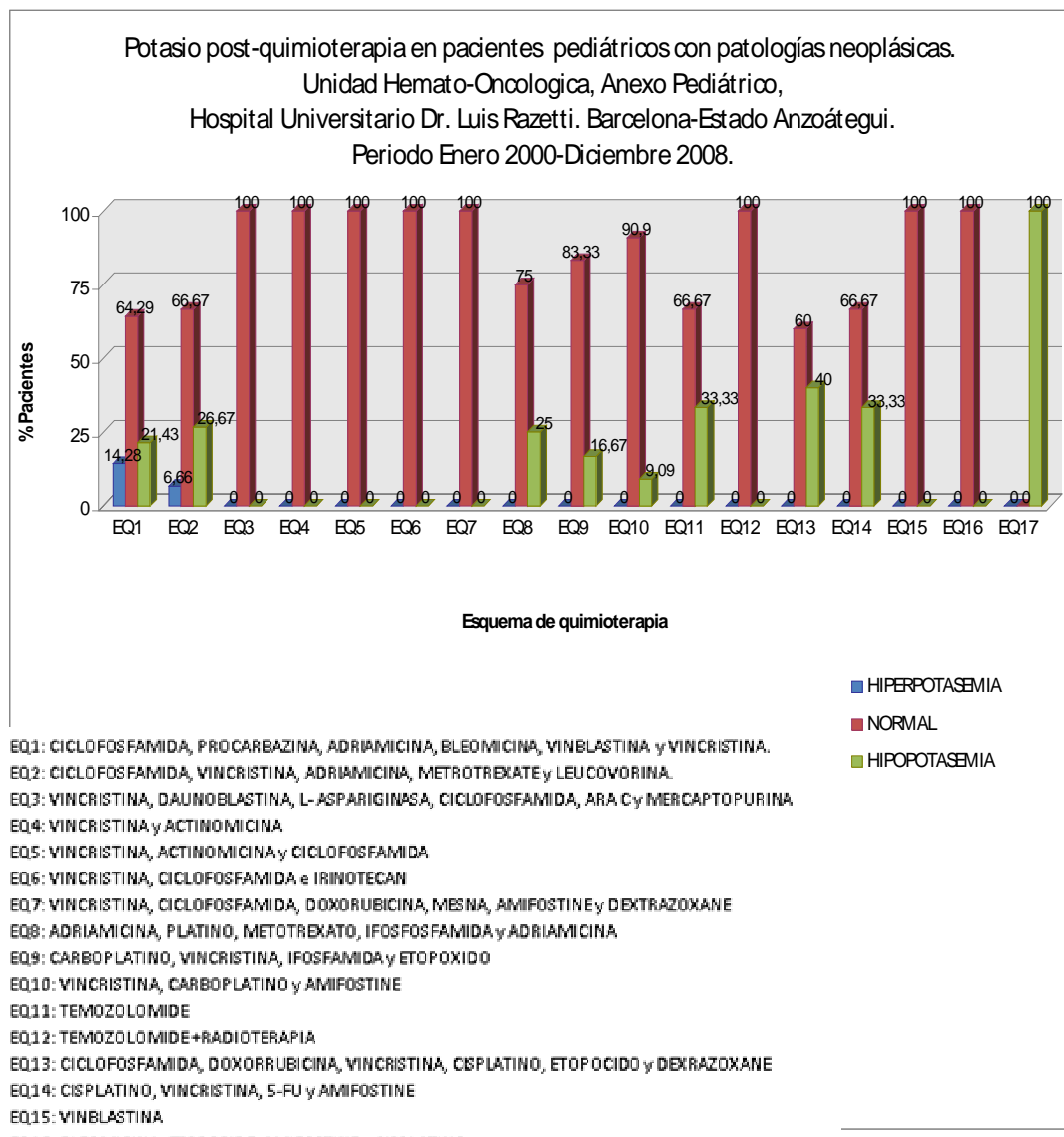
GRAFICO N° 13: Sodio post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: Los esquemas de quimioterapia que presentaron Hipernatremia fueron provocados por el EQ4 y 17 (100%), seguido por el EQ14 (66,67%) y el EQ3 y 5 (50%). Así mismo, se pudo evidenciar Hiponatremia en los esquemas EQ3 (50%), EQ9 (33,33%) y EQ2 (13,33%).

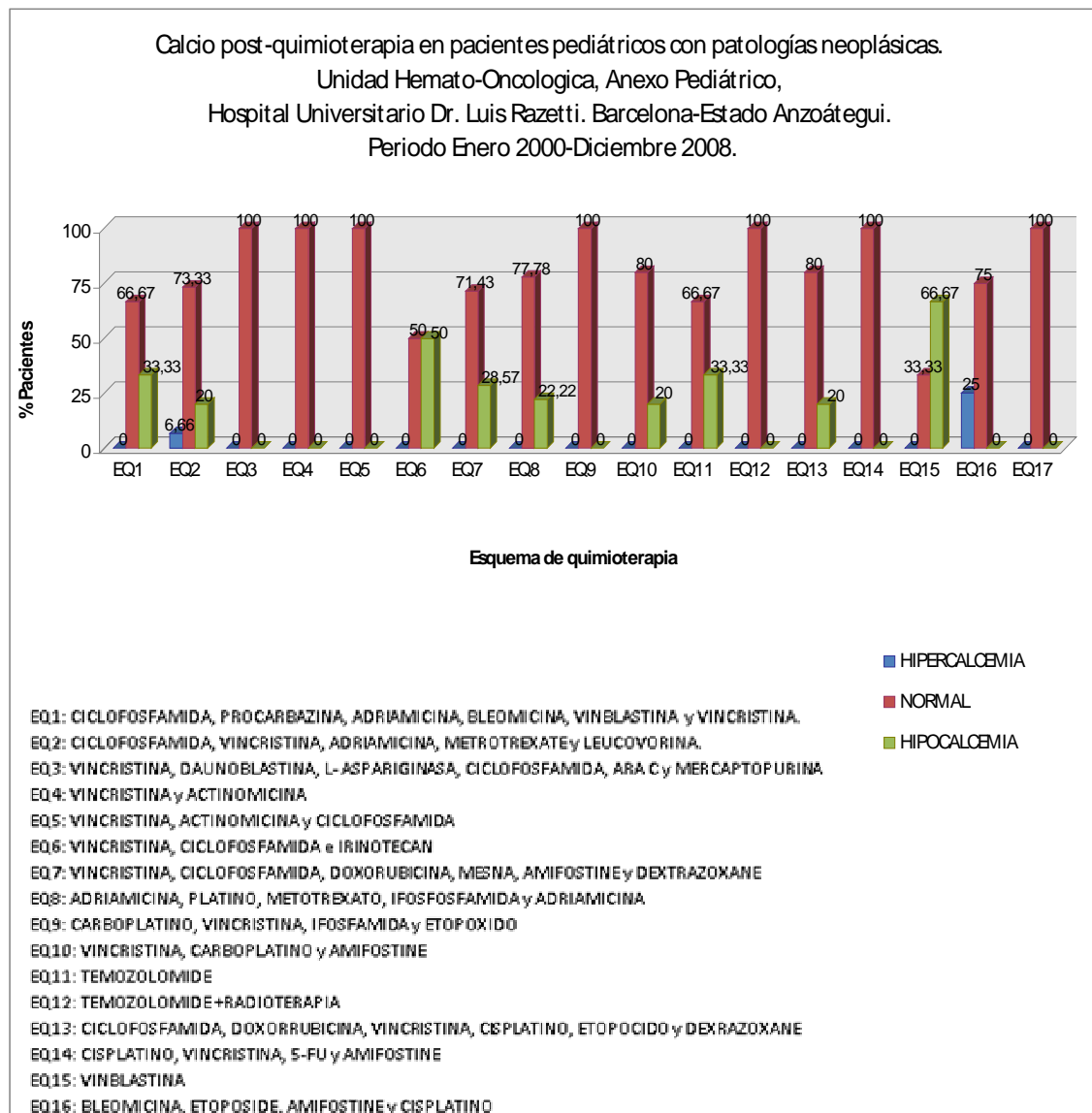
GRAFICO N° 14: Potasio post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: Los esquemas de quimioterapia que presentaron Hiperpotasemia fueron EQ1 (14,28%) y el EQ2 (6,66%). Al mismo tiempo se pudo evidenciar Hipopotasemia con mayor predominio en los esquemas EQ17 (100%), EQ 13 (40%) y EQ11 y 14 (33,33%).

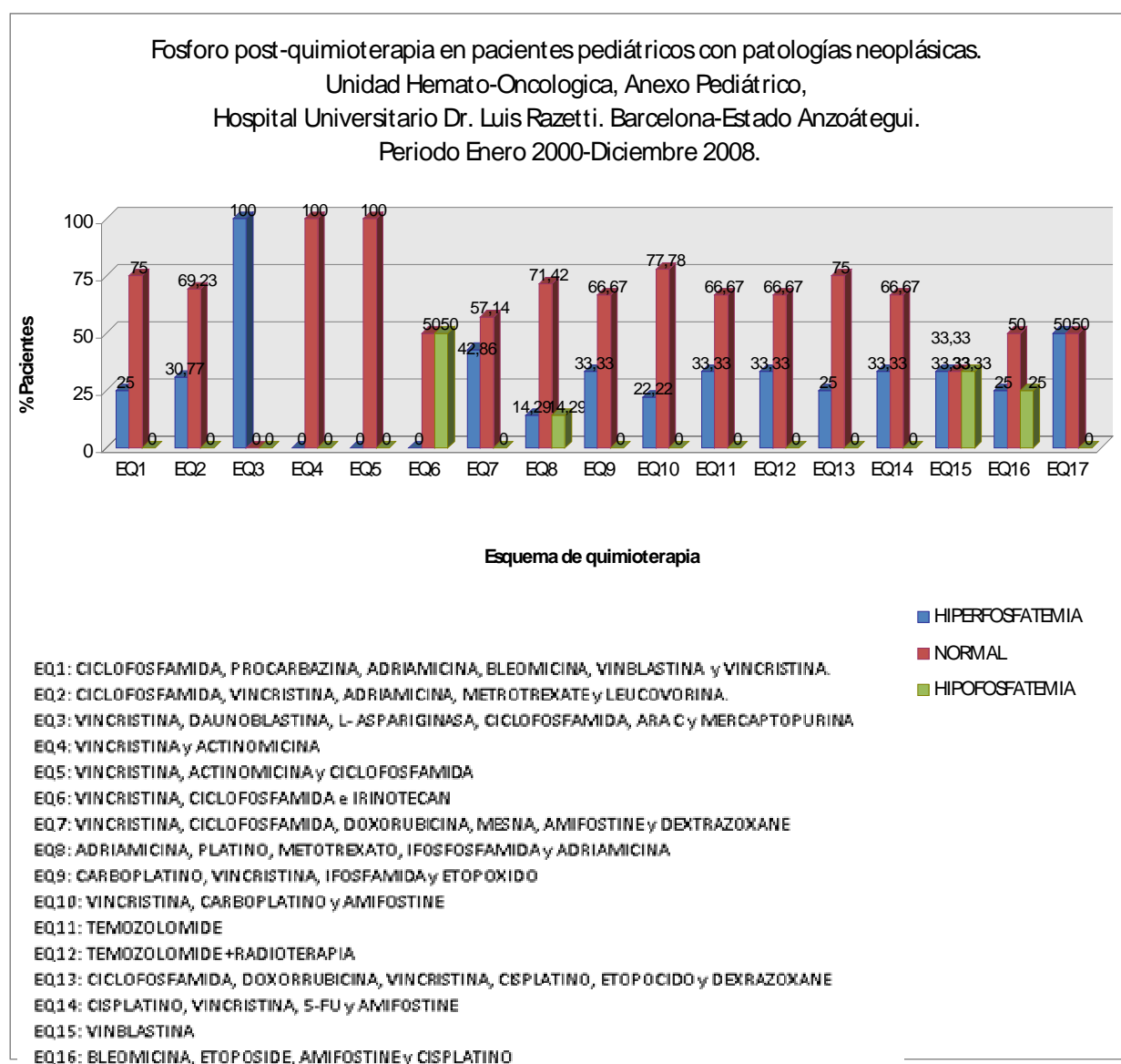
GRAFICO N° 15: Calcio post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: Los esquemas de quimioterapia que presentaron Hipercalcemia fueron los Esquemas EQ16 (25%), EQ2 (6,66%). Así mismo, se evidencio Hipocalcemia en los esquemas EQ15 (66,67%), EQ6 (50%) y EQ1 y 11 (33,33%).

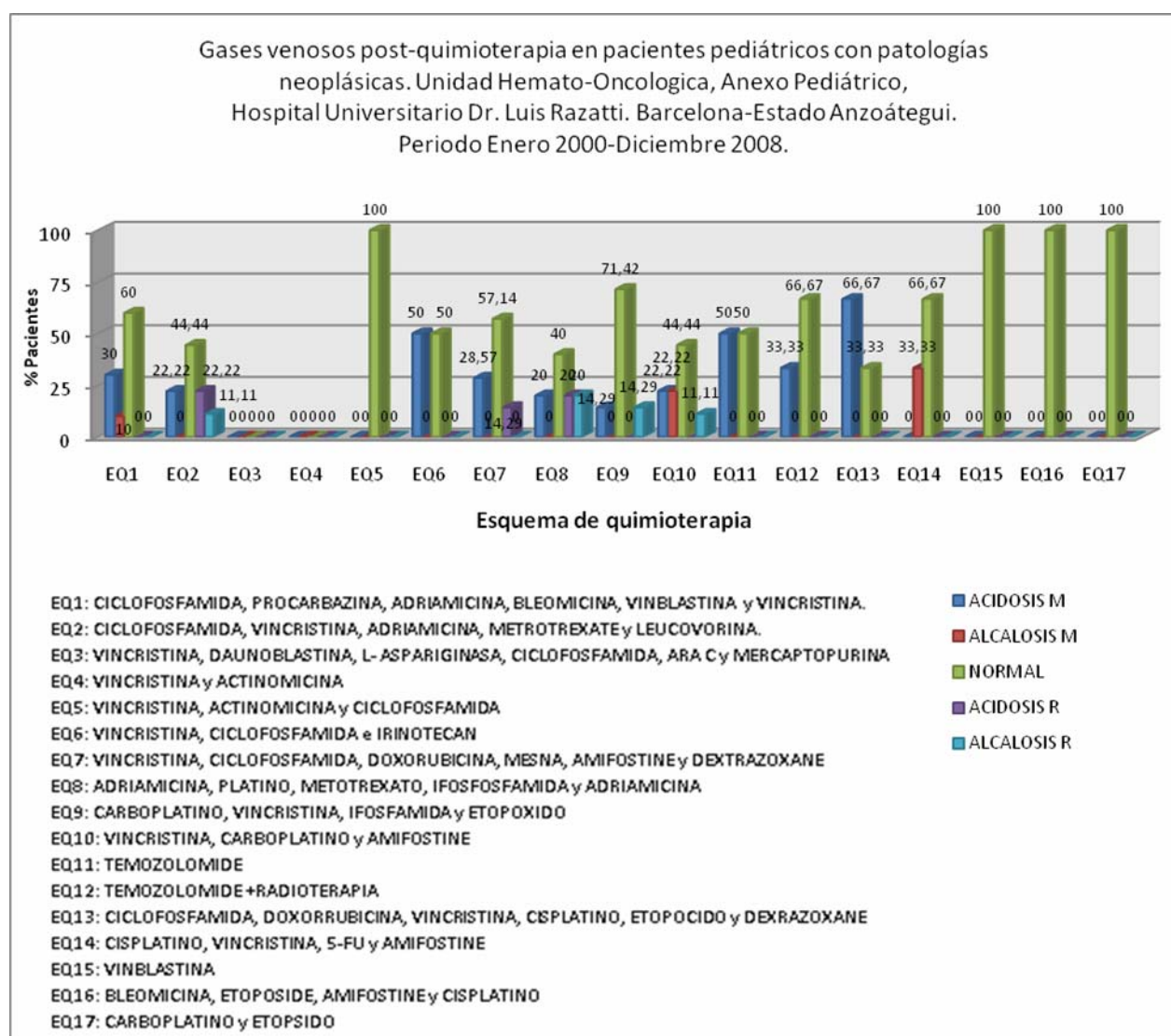
GRAFICO N° 16: Fosforo post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti.

Análisis: Los esquemas de quimioterapia que presentaron Hiperfosfatemia fueron el esquema EQ3 (100%), EQ17 (50%), EQ7 (42,86%) y los EQ 9,11,12,14 y 15 (33,33%). Igualmente se pudo evidenciar Hipofosfatemia en los esquemas EQ6 (50%), EQ15 (33,33%) y por último el EQ16 (25%).

GRAFICO N° 17: Gases venosos post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas. Unidad Hemato-Oncologica, Anexo Pediátrico, Hospital Universitario Dr. Luis Razatti. Barcelona-Estado Anzoátegui. Periodo Enero 2000-Diciembre 2008.



Fuente: Servicio de Registro Estadístico de Salud. Anexo Pediátrico. Hospital Universitario Dr. Luis Razatti.

Análisis: Los esquemas de quimioterapia que cursaron con Acidosis Metabólica en mayor proporción fueron el EQ13 (66,67%), EQ11 y 6 (50%) y EQ12 (33,33%). Así mismo, se evidencio Alcalosis Metabólica en EQ14 (33,33%), EQ10 (22,22%) y EQ1 (10%). Igualmente se encontró Acidosis Respiratoria en EQ8 (20%), EQ2 (22,22%) y EQ7 (14,29%). Finalmente se encontró Alcalosis Respiratoria en EQ 8 y 9 (14,29%) y EQ2 y 10 (11,11%).

CAPITULO V

DISCUSIÓN

En nuestra investigación, se realizó una revisión de cada uno de los esquemas antineoplásicos que conformaban la terapia para determinar la afectación renal según su localización bien sea a nivel glomerular, tubular o ambos.

En las pruebas de uroanálisis se evidencio que el grupo etario con mayor afectación estuvo representado por los lactantes menores y mayores (75%); pre-escolares (46,15%); escolares (35,13%) y adolescentes (34,37%). Así mismo, se evidencio elevación en la depuración de creatinina (100%) en los lactantes mayores; pre-escolares (45,45%); adolescentes (34,48%); igualmente se presentó disminución en la depuración de creatinina en los pre-escolares (18,18%), escolares (13,33%) y los adolescentes (3,44%). Con respecto a la proteinuria se encontró rangos nefrótico en los escolares (17,39%), adolescentes (10%). En los lactantes menores se presentó Hiperuricosuria (100%) y en los lactantes mayores (50%); pre-escolares (25%), escolares (18,75%) y adolescentes (16,67%). Evidenciándose así que la edad es inversamente proporcional a la nefrotoxicidad. Dichos resultados son comprobables con los estudios de Loebstein R. et al, (1998), donde se describe que las formas más graves y crónicas de tubulopatía proximal se presentan en la menor edad (menores de 5 años).

En nuestra investigación se pudo observar que los esquema que presentaron uroanálisis patológicos, en mayor proporción fue el EQ 6 (100%), EQ 13 (75%) y por último los EQ 3, 5, 12 y 17 (50%), cuyo agente terapéutico en común fue la Ciclofosfamida. Sin embargo, estudios realizados por Skinner R. et al (2003), quien

evaluó nefrotoxicidad crónica con ifosfamida, análogo de similar estructura química de la Ciclofosfamida; observo en una población de 12 niños de 1 a 10 años después de haber completado el tratamiento con ifosfamida que no hubo cambios estadísticos significativos de toxicidad glomerular o tubular en la totalidad del grupo durante el estudio. Aunque las publicaciones arrojan una incidencia significativa de la toxicidad glomerular crónica en niños la cual se ha extendido del 1,4 al 30% dependiendo del grupo de pacientes y de las medidas de función glomerular estudiadas.

Así mismo, encontramos que el esquema quimioterapéutico que presentó elevación de la urea en mayor proporción fue el esquema EQ3 (50%) y el que produjo elevación de la creatinina fue el EQ8 (11,11%); observando que el fármaco quimioterapéutico en común fue Ciclofosfamida e Ifosfamida. Dichos resultados son comparables con los estudios realizados por Skinner R. et al (2003), quien sostiene que la nefrotoxicidad crónica debido a ifosfamida puede conducir a una amplia variedad de manifestaciones clínicas y subclínicas en donde la disfunción del túbulo proximal es la presentación más común; aunque la disfunción glomerular es también frecuente, mientras que la disfunción del túbulo distal se ha descrito pero es relativamente rara.

En cuanto a la depuración de creatinina el esquema que indujo elevación de la misma, fueron los esquemas EQ 12,15 y 17 (100%) mientras los que produjeron una disminución fueron el EQ 13 (50%), lo cual nos indicó que la combinación de fármacos antineoplásicos conlleva a una mayor predisposición a la toxicidad renal; la proteinuria en rango nefrótico se presentó en mayor proporción con la aplicación del EQ 9 y 16 (50%), demostrando así que el uso de los derivados del platino asociados a otros agentes antineoplásicos eleva la incidencia de afectación renal; este hecho se

hace evidente y se sustenta en las investigaciones realizadas por English M. et al (1999), donde menciona el riesgo cuando se utiliza el carboplatino combinado con otra terapia nefrotóxica.

Se evidenció alteraciones de las pruebas de funcionalismo tubular como Hiper calciuria presentándose con la utilización de los EQ3, 14, 15, 16 y 17 (100%), denotando que los derivados del platino (ciplastino y carboplatino), así como los derivados de la vinca (Vincristina) fueron los que coincidieron en dichos esquemas. Así mismo, se evidenció Hiperuricosuria en mayor preponderancia con la aplicación del EQ15 (100%) conformado por la Vinblastina; en cuanto a los electrolitos séricos no se encontró agentes neoplásicos comunes con respecto a los esquemas aplicados, sin embargo la Ciclofosfamida y Vincristina estuvieron presentes en la mayoría; las alteraciones correspondientes a los gases venosos que fueron más representativas fueron la acidosis metabólica en el EQ13 (66,67%), cuyos fármacos terapéuticos utilizados fueron la Ciclofosfamida, Vincristina y Cisplatino; por otra parte, se encontró la presencia de alcalosis metabólica con el uso del EQ14 (33,33%) conformado por Vincristina y Ciplastino. Alteraciones similares fueron evidenciadas en los estudios realizados por Rafsanjani K. et al (2009), cuya investigación incluyó un total de 108 pacientes con cáncer (44 mujeres y 64 varones), incluidos en el estudio desde 2003 hasta 2005. La disfunción renal se observó en el 25,2% de los casos independientemente del esquema quimioterapéutico utilizado. Estas anomalías incluyen hiper calciuria (7,2%), fosfaturia (13,5%), magnesuria (3,6%), tasa de filtración glomerular inferior a 90 ml / min (7,5%), acidosis metabólica (3%), alcalosis metabólica (10%), urinario concentración de defectos (19%) y proteinuria (7,2%). Sin embargo, a pesar de que estas alteraciones se presentaron independientemente del tipo de antineoplásico, dichas anomalías se evidenciaron en nuestro estudio.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

En las pruebas de funcionalismo renal de acuerdo al sexo se pudo evidenciar:

El género no es determinante de las alteraciones.

Con respecto al grupo etario se observó:

Los grupos más afectados fueron los lactantes menores y mayores, siendo la nefrotoxicidad inversamente proporcional a la edad.

De acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado se encontró en las pruebas de funcionalismo glomérulo-tubular:

Uroanálisis patológicos en mayor proporción en EQ 3, 5, 6, 12, 13 y 17, cuyos agentes terapéuticos en común fueron la Ciclofosfamida, la cual produce un metabolito llamado acroleína que origina cistitis hemorrágica durante la excreción urinaria, y la Vincristina de la cual no se ha documentado la producción de alteraciones en el uroanálisis.

De acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado se encontró en las pruebas de funcionalismo glomerular:

Elevación de la Urea en el EQ3 y elevación de la creatinina en el EQ8; el fármaco quimioterapéutico en común fue Ciclofosfamida e Ifosfamida.

Elevación de la Depuración de creatinina en los esquemas EQ 12,15 y 17 y disminución de la misma en el EQ 13, evidenciándose que la combinación de fármacos antineoplásicos conlleva a una mayor predisposición a la toxicidad renal.

La proteinuria en rango nefrótico se presentó en el EQ 9 y 16, demostrando así que el uso de múltiples agentes eleva la incidencia de afectación renal.

5.- De acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado se encontró en las pruebas de funcionalismo tubular:

Hipercalciuria en los EQ 3, 14, 15, 16, 17, denotando que los derivados del platino (ciplastino y carboplatino), así como los derivados de la vinca (Vincristina) fueron los que coincidieron en dichos esquemas.

Hiperuricosuria en el EQ15 conformado por la Vinblastina

En los electrolitos séricos no se encontró agentes neoplásicas comunes con respecto a los esquemas aplicados, sin embargo, la Ciclofosfamida y Vincristina estuvieron presentes en la mayoría.

Acidosis metabólica en el EQ13, cuyos fármacos terapéuticos utilizados fueron la Ciclofosfamida, Vincristina y Cisplatino; Alcalosis metabólica con el uso del EQ14 conformado por Vincristina y Ciplastino.

6.2 RECOMENDACIONES

Evaluación por Nefrología Pediátrica a todo paciente con patología Oncológica pre-durante y post-quimioterapia.

Creación de una Ficha control que incluya las pruebas de funcionalismo renal en la historia clínica en forma ambulatoria y hospitalización.

Considerar las medidas necesarias mínimas antes de iniciar cualquier tratamiento antineoplásico.

Aplicar medidas estrictas de nefroprotección durante la administración de los esquemas que contengan combinación de agentes antineoplásicos como Ciclofosfamida, Ifosfamida, Vincristina y derivados del platino.

Continuar con esta investigación individualizando cada patología neoplásica, realizando un seguimiento del funcionalismo renal hasta la remisión de la enfermedad.

Precisar las nefropatías según el esquema antineoplásico utilizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acquatella, G. 2006. Tumores sólidos en niños. Acquatella, G. B.A.D.A.N, Banco de drogas antineoplásicas, Esquemas de quimioterapia 2006-2007. Inversiones Quantum C.R.M, C.A., Venezuela. 1° Edición. Parte II – Sección II: 96 - 118.

Aguey D., Changir E., González B. 2007. Morbilidad y Sobrevida Global de Pacientes con Cáncer en el Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital “Dr. Luis Razetti” Barcelona Enero 2000 - Diciembre 2005. Trabajo de Grado. Servicio de hemato-oncología pediátrica. Esc. Cs. Salud. Anzoátegui. U.D.O. pp 33. [Septiembre, 2009].

Arany I. Safirstein RL. 2003. Cisplatin nephrotoxicity. Sem Nephrol 23:460-4.

Avery, M. E. y First, L. R. 1991. La práctica de la pediatría. Editorial Médica Panamericana S.A. San José – Buenos aires. Segunda Edición. pp. 1278.

Barham, D., Trinder, P., Fossati, P., Prencipe, L., Berti, G., y Young, D. 2006. Ácido úrico: uricasa/peroxidasa. BioSystems S.A. Costa Brava, Barcelona. pp 1.

Bartels, H., Bohmer, M., Fabiny, D., Ertingshausen, G., y Young, D. 2006. CREATININA: picrato alcalino. BioSystems S.A. Costa Brava, Barcelona. pp 1.

Bauer, J., Tietz, N., Young D. 2008. Calcio: Método Arsenazo III. [En línea]. Disponible: <http://www.biolabo.fr> [Marzo, 2010].

Behrman, R. E., Kliegman, R. M., Nelson, W. E. y Vaughan III, V. C. 1992. Nelson Tratado de Pediatría. McGRAN-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C.V. Madrid – España. 14ª Edición. Volumen II. pp. 1125-2225.

Bonadoma, G., Robustlli, G.1983. Manual de oncología médica. Edt. Masson, S.A. España, Barcelona. 1ª Ed. pp 1038.

Calabresi, P. y Chabner, B. 2003. Quimioterapia de las enfermedades neoplásicas. Hardman, J. G., Limbird, L. E. y Goodman, A. G. Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGRAN-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C.V. Décima edición. México, D. F. Sección IX: 1397-1404.

Chabner, B. A., Ryan, D. P., Paz-ares, L., Garcia-Carbonero, R., y Calabresi, P. 2003. Fármacos Antineoplásicos. Hardman, J. G., Limbird, L. E. y Goodman, A. G. Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGRAN-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C.V. Décima edición. México, D. F. Cap 52: 1405-1475.

Coronel Guevara O. 2002. Nefrotoxicidad por quimioterapia en el tratamiento de patologías neoplásicas en pacientes pediátricos. Trabajo de ascenso. Hospital Pediátrico “Dr. Agustín Zubillaga”. Postgrado de Puericultura y Pediatría. Esc. Cs. Salud. Barquisimeto. Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado”. pp 56 (Multígrafo). [Octubre, 2009].

Doumas, B., Watson, W., Biggs, H., y Young D. 2008. Albúmina: Verde de Bromocresol. BioSystems S.A. Costa Brava, Barcelona. pp 1.

Dwight, T. 1993. Toxicidad renal. Weiss, R. Oncología clínica. Edt. El Manual Moderno, S.A. de C.V. 1ª ed. México, D.F. Cap. 37: 449-454.

English M., Skinner R., Pearson A., Price L., Wyllie R., y Craft A. Dose-related nephrotoxicity of carboplatino in children. British Journal of Cancer. [Serie en línea]. 81 (2): 336-341. Disponible: <http://www.nci.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2362870/pdf/816690697a.pdf>.

Ferreiro, J., Garcia, J., Baralo. R. 2003. Quimioterapia: Efectos secundarios. Gac. Med. Bilbao. 100 (44): 69-74.

Gancedo García, M.C. y Hernández-Gancedo M.C. 2009. Función renal. [En línea]. Disponible: http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/.../1_%20M_C_%20Gancedo.pdf. [Enero 2010].

Gaw, A., Salve, M. L., Prieto, S., y D'ocon, M. C. 2001. Estudios de la función renal. [En línea]. Disponible: <http://www4.ujaen.es/~esiles/Tema9renal0607.pdf>. [Diciembre, 2009].

González F. Pruebas de función Renal. [En línea] disponible: <http://www.cyberpediatria.com/funrenal.htm>. [Diciembre, 2009].

Harrison, D. y Kath, A. 2009. Siemens Rapidlab 1200 Series & Rapidpoint 405 Critical Care Analysers. [En línea]. Disponible: http://www.rlbuht.nhs.uk/jps/gas_sop.pdf BUSCAR [Marzo, 2010].

Kaempffer, A. M. 1987. Tumores: Aspectos de salud pública. Meneghello R, J., Fanta N, E., Macaya C, J., Soriano P, H. Pediatría. Publicaciones Técnicas Mediterraneo. Santiago – Chile. Tercera Edición. Cap 163: 1131-1135.

Khadijeh A., Hooman, N., y Vosough, P. 2009. Renal Function in Late Survivors of Iranian Children with Cancer: Single Centre Experience. *Pediatric Blood & Cancer*. 53 (5): 860.

Kintzel PE. 2001. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Safety* 24:19-38.

Kipps, T. 2007. Efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento de la leucemia o el linfoma en niños. disponible: http://www.leukemialymphoma.org/attachments/National/br_1199385265.pdf. [Febrero 2008].

Loebstein R., y Koren G. 1998. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in children: critical review of predictive risk factors. *Pediatrics Official Journal of the American Academy of Pediatrics*. [Serie en línea]. 101., e8: 1-4. Disponible: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/101/6/e8>. [Diciembre, 2009].

Maya Hijuelos, L. C. 2004. Líquidos y electrolitos en la niñez. [En línea]. Disponible: http://www.scp.com.co/.../precop_ano4_mod1_liquidoselectrolitos.pdf. [Enero, 2010].

Mckinney, T. D. Toxicidad Renal. Weiss G. R. 1997. *Oncología clínica*. Edit. El Manual Moderno S.A de C.V. México, D.F – Santafé de Bogotá. 1ª ed. Cap. 37: 449-455. [Noviembre, 2009].

Mickiewicz, E. Alvarez, A. Brosio, C. Cinat, G. Giglio, R. 2003. *Oncología Crítica*. [En línea]disponible:http://www.fmed.uba.ar/hospitales/roffo/Pautas/onco_crit.PDFhttp://www.fmed.uba.ar/hospitales/roffo/Pautas/onco_crit.PDF. [Febrero 2008].

Montilva, R., y Pereira, A. 2006. Tumores sólidos en niños. Acquatella, G. B.A.D.A.N, Banco de drogas antineoplásicas, Esquemas de quimioterapia 2006-2007. Inversiones Quantum C.R.M, C.A., Venezuela. 1º Edición. Parte II – Sección III: 119 – 153.

Ochoa, G. 2005. *Citotóxicos y sus toxicidades en el tratamiento del Paciente oncológico*. [En línea]disponible:<http://www.db.datexohmeda.com/evadb/fi3037.nsf/WebMaterialCen>

[tre/BF01EA279CC6A8E3C22571D50032C84A/\\$File/texte%20CITOTOXICO.pdf](http://www.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp?D=1910). [Febrero 2000].

Omar, G. 2001. Pruebas de funcionalismo renal. Editorial U.D.O. Barcelona pp 18-27

Omar, G. 2005. Importancia de las pruebas de laboratorio y técnicas imagenológicas en el paciente de nefrología pediátrica. Editorial U.D.O. Barcelona, Venezuela. pp 6-22

Ortiz A, Justo P, Sanz A, Marrón B y Lorz C. 2004. Nuevos mecanismos moleculares de la nefrotoxicidad. Nefrolog. [Serie en línea]. XXIV (2): 103-110 Disponible: <http://www.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp?D=1910> - Similares. [Enero, 2010].

Pacheco, M., Madero, L. 1997. Oncología Pediátrica. Psicoonco.0 (1):107-116.

Pacheco M, Madero L. 2006. Oncología pediátrica. Psicooncolog. [Serie en línea]. 0 (1):107-116. Disponible:<http://www.ucm.es/.../revistapsicooncologia/.../ONCOLOGIA%20PEDIATRICA>. [Febrero, 2010].

Parmley, R. T. 1997. Cáncer Pediátrico. Weiss G. R. Oncología clínica. Edit. El Manual Moderno S.A de C.V. México, D.F – Santafé de Bogotá. 1ª ed. Cap. 30: 383-400. [Noviembre, 2009].

Pereira, A., Santos, S., y Mota, F. 2003. Tumores sólidos en niños y adolescentes. Rev. Venez. Pediatr. 15(3): 161-169.

Quade, G. 2007. Efectos tardíos del tratamiento anticanceroso en la niñez: Tratamiento (PDQ®). [En línea] disponible: [http:// D:\TESIS\Efectos tardíos del tratamiento anticanceroso en la niñez Tratamiento \(PDQ®\).htm](http://D:\TESIS\Efectos_tardíos_del_tratamiento_anticanceroso_en_la_niñez_Tratamiento_(PDQ®).htm) [febrero 2008].

Rivas Cabañero L, Rodríguez Barbero A, Eleno N y López Novoa J M. 1995. Nefrotoxicidad: Análisis de mecanismos básicos. Nefrolog. [Serie en línea]. XV (1): 44-48 Disponible: [http://www.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp? = \[1564\]](http://www.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp? = [1564]). [Enero, 2010].

Schaeffer Aedo, C. J. 2005. Implementación y evaluación de un programa de atención farmacéutica en pacientes oncológicos adultos que reciben tratamiento de quimioterapia parenteral, atendidos en el Hospital Clínico Regional de Valdivia. Trabajo de Grado. Escuela de Química y Farmacia. Universidad Austral de Chile. pp 117 (Multígrafo)

Skinner, R. 2003. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. Med pediatr oncol. Cap 41:190-197.

Skinner R., Pearson A., English M., Wyllie R., Colulhart M., y Craft A., 1998. Cisplatino dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. British Journal of Cancer. [Serie en línea].77(10):16771682.Disponible:<http://www.nci.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2150077/pdf/brjcancer00086-0139.pdf>.

Talke, H., Shubert G., Gutmann, I., Bergmeyer H., y Young, D. 2006. UREA/ BUM – UV: Ureasa/Glutamato Deshidrogenasa. BioSystems S.A. Costa Brava, Barcelona. pp 1.

Tietz, N., Young D., Gornall, A., Bardawill, C., y David, M. 2008. Proteínas Totales: Método Biuret. [En línea]. Disponible: <http://www.biolabo.fr> [Marzo, 2010].

Torre Montejó, E., y Pelayo González-Posada, E.J. 2006. Pediatría: Tomo II. Parte IX. Agua y Electrolitos. Capítulo 43: alteraciones electrolíticas. [En línea]. Disponible: <http://www.gsdl.bvs.sld.cu/.../library?...0pediatra...> [Febrero, 2010].

Valero, V. y Hortobagyi, G. 1997. Principios Generales de la Quimioterapia. Editorial Mediterráneo. Santiago de Chile. En: Cáncer. Diagnóstico y Tratamiento: 163-193.

Vargas, P., Lautaro. 2000. Cáncer en pediatría: Aspectos generales. Rev. Chil. Pediatr. 71(4): 283- 295.

Vélez H., Rojas W., Borrero J., y Restrepo J., 2003. Fundamentos de Medicina: Nefrología. Editorial: Corporación para investigaciones biológicas. Medellín-Colombia. 4ta edición. Reimpresión 2004. pp. 801.

Weiss G. R. 1997. Quimioterapia. Oncología clínica. Edit. El Manual Moderno S.A de C.V. México, D.F – Santafé de Bogotá. 1ª ed. Cap. 14: 123-136. [Noviembre, 2009].

Yanes, M.I., Monge Zamorano, M. y García Nieto V. Interpretación de las pruebas de función renal. [Enlínea]. Disponible: http://www.sepeap.org/.../TS_interpretacion_pruebas_funcion_renal.pdf. [Febrero, 2010].

Yépez G, M. C. 2005. Complicaciones posteriores a la administración de la quimioterapia en pacientes con leucemia linfocítica aguda. Hospital pediátrico “Dr. Agustín Zubillaga” Trabajo de ascenso. Postgrado de Puericultura y Pediatría. Esc. Cs. Salud. Barquisimeto. Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado”. pp 76 (Multígrafo). [Octubre, 2009].

Zhang L. Hanigan MH. 2003. Role of cysteine S-conjugate beta-lyase in the metabolism of cisplatin. J Pharmacol Exp Therap 306: 988-94.

APENDICE

APENDICE A

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS:

Nº de Historia: _____

Nº de Ficha: _____

Identificación del paciente:

Edad: _____

Sexo: _____

Tipo de patología neoplásica:

Diagnostico: _____

Fecha del diagnostico: _____

Quimioterapia:

Fecha de Inicio: _____

Esquema terapéutico: _____

PRUEBAS DE FUNCIONALISMO RENAL	PRE-QUIMIOTERAPIA	POST-QUIMIOTERAPIA
Funcionalismo Glomérulo –Tubular:		
Examen de orina		
2) Funcionalismo Glomerular:		
Urea y Creatinina sérica.		
Depuración de Creatinina		
Proteinuria 24 horas		
3) Funcionalismo Tubular:		
Calciuria 24 horas		
Excreción Fraccionada Acido úrico		
Gases sanguíneos:		
pH		
PO ₂		
PCO ₂		
HCO ₃ ⁻		

Electrolitos séricos:		
Na ⁺		
K ⁺		
Ca ⁺⁺		
P ⁺		

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

TÍTULO	NEFROTOXICIDAD POSTQUIMIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON PATOLOGIAS NEOPLASICAS.
SUBTÍTULO	

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CULAC / E MAIL
Pereira M, Adriana G	CVLAC: 17010148 E MAIL: lacolombo8@hotmail.com
Rivero R, Jesús D	CVLAC: 14939124 E MAIL: davidrr_23@hotmail.com
	CVLAC: E MAIL:
	CVLAC: E MAIL:

PALÁBRAS O FRASES CLAVES:

Cáncer Pediátrico

Quimioterapia

Toxicidad Renal

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ÀREA	SUBÀREA
Ciencia de la Salud	Pediatría
	Oncología Pediátrica

RESUMEN (ABSTRACT):

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, documental, de corte transversal, no experimental. Objetivo: Determinar neurotoxicidad post-quimioterapia en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas, según edad, sexo y esquema quimioterapéutico, de acuerdo a pruebas de funcionalismo renal, tomando en consideración solo los resultados patológicos. Muestra: 100 pacientes. Resultados: Alteraciones del funcionalismo glomérulo-tubular (Uroanálisis: EQ6 con un 100%). Alteraciones del funcionalismo glomerular (Urea elevada: EQ3 (50%) y urea disminuida EQ15 (100%), EQ14 (66.67%), EQ7 (62,5 %); Creatinina EQ8 con un 11,11%, Depuración de creatinina elevada EQ12, 15 y 17 en un 100% y disminuida EQ13 en un 50%; Proteinuria: rango nefrótico EQ9 y EQ16 en un 50%). Alteraciones del funcionalismo tubular (Calciuria 24 horas: Hiper calciuria EQ3, EQ14, EQ15, EQ16 y EQ17 en un 100%. Fracción de excreción de ácido úrico: Hiperuricosuria EQ15 en un 100%. Electrolitos séricos: Sodio, Hipernatremia EQ4 y 17 en un 100% e Hiponatremia EQ3 en un 50%; Potasio: Hiperpotasemia EQ1 en un 14,28% e Hipopotasemia EQ17 en un 100%; Calcio: Hiper calcemia: EQ16 en un 25% e hipocalcemia EQ15 en un 66,67%; Fosforo: Hiperfosfatemia EQ3 con un 100% e Hipofosfatemia EQ6 en un 50%. Gases venosos: Acidosis metabólica EQ13 en un 66,67% y alcalosis metabólica EQ14 con un 33,33%, Acidosis respiratoria EQ8 en un 20% y alcalosis respiratoria EQ8 y EQ9 en un 11,11%). Con respecto al grupo etario la edad es inversamente proporcional a la neurotoxicidad. De acuerdo al sexo, no existen diferencias significativas, se demuestra la homogeneidad de la población, siendo el sexo no determinante en las alteraciones.

Palabras claves: Cáncer Pediátrico, Quimioterapia, Toxicidad Renal.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

CONTRIBUIDORES:

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
Moschella, Filomena	ROL	CA	AS X	TU	JU
	CVLAC:	5072688			
	E_MAIL	filomosila@hotmail.com			
	E_MAIL				
Bermudez, Ketty	ROL	CA	AS	TU	JU X
	CVLAC:	5171792			
	E_MAIL	kettybermudez@hotmail.com			
	E_MAIL				
Solorzano, Yorki	ROL	CA X	AS	TU	JU
	CVLAC:	8469261			
	E_MAIL	syork@cantv.net			
	E_MAIL				
Zerpa, José	ROL	CA	AS	TU	JU
	CVLAC:	4902869			
	E_MAIL	zerpediatria@yahoo.es			
	E_MAIL				

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

2010	11	16
AÑO	MES	DÍA

LENGUAJE. SPA

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
TESIS.NEFROTOXICIDAD POSTQUIMIOTERAPIA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON PATOLOGIAS NEOPLASICAS.DOC	Application/msword

CARACTERES EN LOS NOMBRES DE LOS ARCHIVOS: A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U
V W X Y Z. a b c d e f g h i j k l m n o p q r s t u v w x y z. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9.

ALCANCE

ESPACIAL: _____ (OPCIONAL)

TEMPORAL: ____ Enero 2000-Diciembre 2008__ (OPCIONAL)

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

_MEDICO CIRUJANO_____

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

_PRE-GRADO_____

ÁREA DE ESTUDIO:

_CIENCIA DE LA SALUD_____

INSTITUCIÓN:

_UNIVERSIDAD DE ORIENTE – NUCLEO DE ANZOATEGUI_____

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

DERECHOS

ARTÍCULO 41. Del Reglamento de Trabajo de Grado: “Los trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y sólo podrán ser utilizados a otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo quien lo participará al Consejo Universitario”.

Pereira M, Adriana G	Rívero R, Jesús D
AUTOR	AUTOR
	AUTOR

Dra. Moschella, Filomena	Dra. Bermudez, Ketty	Dr. Zerpa, José
ASESOR	JURADO	JURADO

Dra. Rosibel Villegas
POR LA SUBCOMISION DE TESIS