



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma De Puebla

Facultad De Medicina

Hospital Para El Niño Poblano

“Incidencia de tubulopatías secundarias a quimioterapia en un hospital de tercer nivel,
de un periodo de 5 años (2010 A 2015)”

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en Pediatría

Presenta:

Dra. Diana Itzel Arrazola Núñez

Asesor Experto y Metodológico:

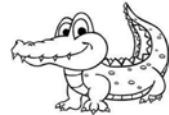
Mc. Froylán Eduardo Hernández Lara González



H. Puebla de Zaragoza Noviembre de 2018

Dedicatoria

A mi hijo, Jared el motor de mi vida, quien me ha dado la fortaleza para afrontar las adversidades. Quien a pesar de la distancia y lo difícil que es separarme de él, me inspira para seguir creciendo como persona y profesionalista.



A mis padres, que me han dado su apoyo incondicional en este proyecto. Sin duda agradeciendo su esfuerzo de día a día.

Agradecimientos

A mis hermanos, que han sido un apoyo para este logro.

A mis maestros, quien durante estos años fueron un pilar fundamental de mi formación.

A todos los niños y niñas del HNP, esas pequeñas luces de esperanza que a pesar de todo te regalan una sonrisa.
Sin ellos no habría sido posible esta meta.

INDICE

Tema	Página
Introducción	5
Antecedentes	5
Justificación	13
Planteamiento del Problema	13
Hipótesis	14
Objetivos	
Objetivo General	14
Objetivos específicos	14
Diseño de estudio	14
Criterios de inclusión, exclusión	15
Variables	16
Calendario de actividades	17
Análisis de Datos	18
Recursos	
Humanos	19
Materiales	19
Financiamiento	19
Aspectos éticos	19
Anexo	20
Resultados	21
Gráficos	22
Porcentaje de incidencia	29
Discusión	30
Conclusiones	31
Bibliografía	32

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

Tubulopatías

Las tubulopatías son un grupo heterogéneo de entidades definidas por anomalías de la función tubular renal. Se distinguen las tubulopatías hereditarias o primarias de las secundarias a tóxicos, fármacos u otras enfermedades. Pueden ser simples o complejas según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias. (1).

Figura 1.

Las tubulopatías se han denominado durante mucho tiempo por las alteraciones de laboratorio que provocan (simple, como «acidosis» o «diabetes», o más compleja, como «acidosis tubular distal con hipoacusia» o «hipomagnesemia familiar con hiper calciuria y nefrocalcinosis») o por un epónimo («síndrome de Bartter» o «síndrome de Fanconi»). Con posterioridad, la precisión de los fenotipos ha permitido definir mejor estas entidades: cistinuria de tipo 1, pseudohipoadosteronismo (SHA) tipo 1, etcétera. Sin embargo, en la actualidad la

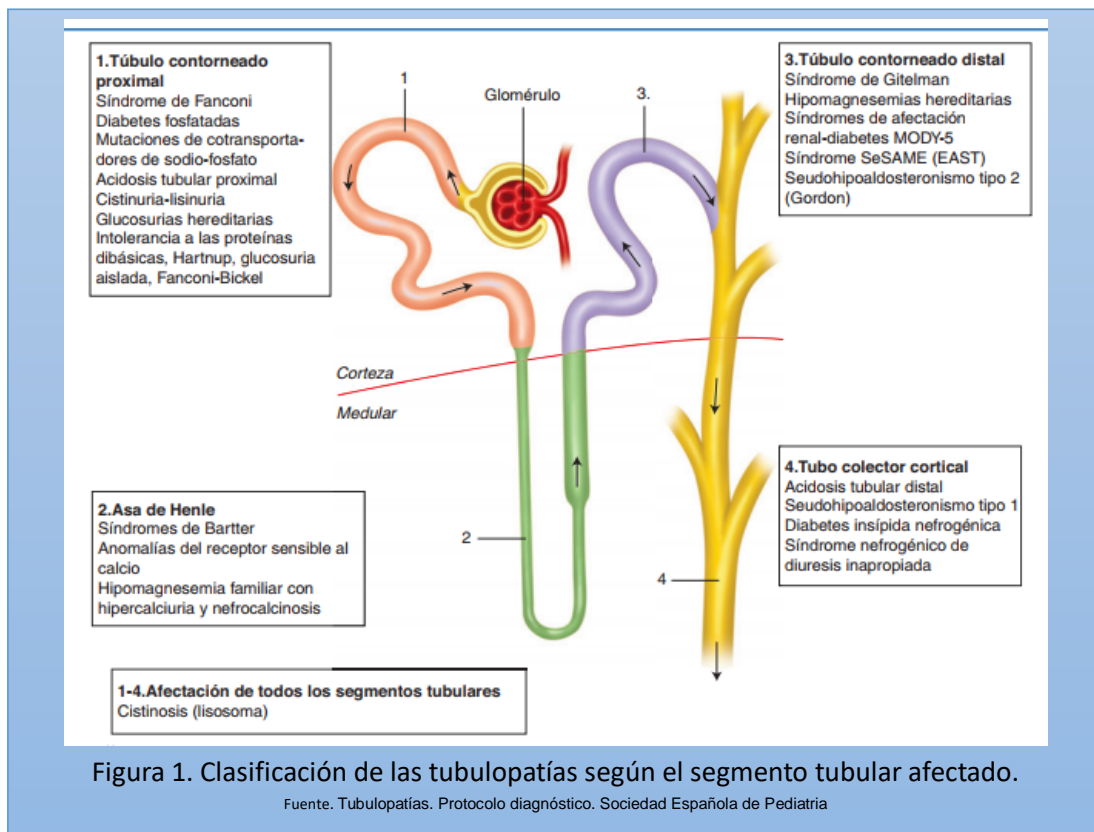


Figura 1. Clasificación de las tubulopatías según el segmento tubular afectado.

Fuente. Tubulopatías. Protocolo diagnóstico. Sociedad Española de Pediatría

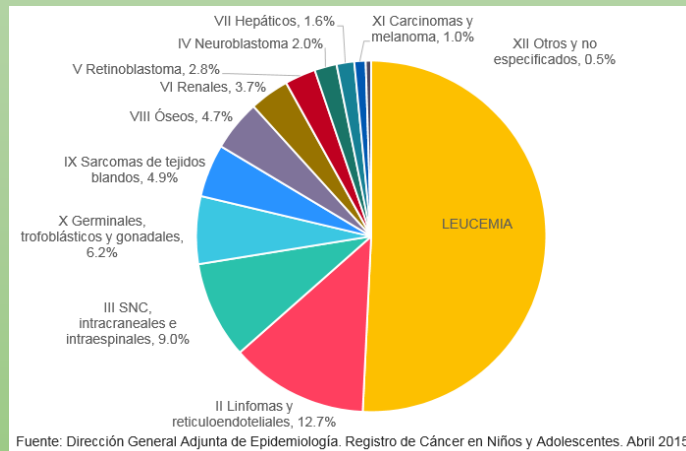
biología molecular permite precisar la fisiopatología de las tubulopatías hereditarias (que pertenecen en su mayoría a la gran familia de las «canalopatías») y también ha permitido comprender mejor la de las tubulopatías adquiridas. (2)

Cáncer infantil en México

Según la OMS el término cáncer infantil se utiliza en pacientes menores de 15 años. Las tasas mundiales de incidencia oscilan entre 50 y 200 por cada millón de niños en las distintas partes del planeta. Siendo la primera causa de morbi-mortalidad en el grupo de 10 a 15 años y segundo lugar en la edad escolar. (3)

En México se estima, que cada año se diagnostican alrededor de 5,000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años, con una incidencia acumulada para los años de 2008 a 2013 de 9.4 por cada 100,000 habitantes afiliados al seguro popular. La prevalencia aproximada para la enfermedad de este grupo de edad es de 18,000 casos anuales. Recientemente se ha demostrado un incremento de los tumores sólidos malignos, principalmente en los grupos de 1 a 4 y 15 a 19 años de edad. Aproximadamente el 75% de los casos en el país son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que implica una menor posibilidad de sobrevivir, así como un tiempo más prolongado de atención y tratamientos más sofisticados y menos eficaces, lo que incrementa considerablemente los costos de atención. De acuerdo a datos obtenidos del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) así como el del Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED), cada año mueren alrededor de 2,000 menores por esta enfermedad en México. (4).
Figura 2.

Figura 2. Porcentaje de tipos de cáncer en México



• La

leucemia: el cáncer infantil más común, con una tasa de supervivencia de 80%.

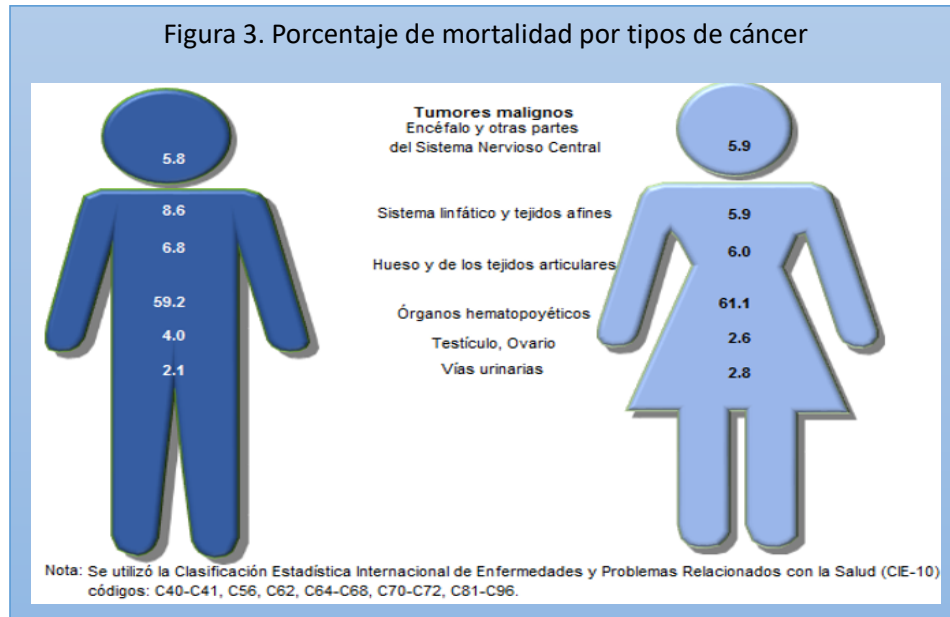
- Tumores cerebrales: el segundo más común, con una tasa de supervivencia de 67%.
- Linfoma: el tercero más común. Tasa de supervivencia de 91% en casos de Linfoma de Hodgkin, y tasa de 72% en casos de Linfoma No Hodgkin.

Mortalidad

México tiene un promedio anual de 2,150 muertes por cáncer infantil en la última década. El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14 años de edad, conforme a las cifras preliminares 2013 reportadas en el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones (SEED).

(3, 4). Figura 3

Figura 3. Porcentaje de mortalidad por tipos de cáncer



Tratamiento y efectos secundarios

Actualmente el porcentaje de curación de los tumores supera el 50% estando todavía el tratamiento fundamentalmente basado en la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT). En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos y esquemas terapéuticos que han aumentado el número de respuestas permitiendo una mejor calidad de vida. Incluso se ha aumentado el intervalo libre de progresión y enfermedad y, en algunos casos, se ha aumentado la supervivencia global. La QT no actúa selectivamente sobre las células tumorales produciendo su efecto citotóxico (inhibiendo el ciclo de división celular), sino que su falta de especificidad hace que también ejerza su acción sobre el resto del organismo. Por ello, los fármacos citotóxicos tienen un amplio espectro de toxicidades en diferentes órganos pudiendo ser desde toxicidades leves hasta llegar a conducir a la muerte.

La acción de los citotóxicos depende de la tasa de células en división o replicación de cada sistema, siendo por tanto más eficaz y a la vez más tóxica en aquellas que tienen el mayor índice proliferativo (médula ósea y tracto gastrointestinal). La toxicidad depende de diversos factores tanto de los fármacos (dosis, vía de administración, tiempo de infusión, combinación con otros citostáticos, radioterapia, antirretrovirales, sinergismo con otros fármacos, interacciones medicamentosas), como del paciente (comorbilidades, estado funcional de los órganos y aparatos

relacionados con el metabolismo y excreción del fármaco, estado general del paciente y edad, siendo las únicas toxicidades que aumentan en pacientes mayores de 65 años la hematológica y la cardiotoxicidad. Los efectos secundarios pueden ser inmediatos (en horas o días), precoces (en días o semanas), retardados (semanas o meses) y tardíos (meses o años). La utilidad de la QT está basada en que generalmente los beneficios superan los efectos tóxicos. La relación entre estas dos acciones es el índice terapéutico. Para que el tratamiento sea eficaz es necesario asumir un cierto grado de toxicidad. No obstante, en ocasiones este índice tiene un margen de beneficios estrecho. Por ello, en los últimos veinte años se han venido realizando esfuerzos ímprobos para desarrollar nuevos fármacos cuyo mecanismo de acción sea específico de las células tumorales y, por tanto, su efecto sobre las células sanas sea mínimo. El objetivo es que al ser selectivos sean mucho más eficaces sobre las células tumorales, ya que se puede administrar una dosis mucho mayor sin miedo a los efectos secundarios sobre los tejidos sanos. A estos nuevos fármacos se les denomina citostáticos (10), en contraposición con los tradicionales citotóxicos. De los cientos de medicamentos que se han desarrollado hasta la fecha pocos han demostrado clara utilidad y generalmente necesitan de la combinación con citotóxicos. No obstante, aún necesitando la combinación con citotóxicos resultan menos tóxicos ya que permiten disminuir las dosis de éstos y en algunos casos prescindir de alguno/s de los citotóxicos que se utilizasen en la combinación.

Las clasificaciones más empleadas para la toxicidad son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del Instituto Nacional de Estados Unidos (NCI). La gradación de los síntomas o signos va desde la ausencia de toxicidad (grado 0) hasta la máxima toxicidad registrada (grado 4). Se dividirá la toxicidad en hematológica y extra hematológica.

Toxicidad renal

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 e insuficiencia renal aguda anúrica que requiera diálisis. La administración de antiinflamatorios no esteroideos, el uso simultaneo de varios fármacos nefrotóxicos o los antibióticos

aminoglucósidos pueden incrementar el riesgo. (7). Además, un fármaco puede no ser nefrotóxico, pero puede inducir una nefropatía por uratos secundaria a la rápida destrucción de células tumorales (síndrome de lisis tumoral). (8).

El cisplatino es un fármaco nefrotóxico, siendo dosis dependiente. Para evitar su toxicidad debe hidratarse de forma enérgica al paciente, favoreciendo la diuresis (100 mL/h) si es necesario utilizando furosemda. De entre la multitud de sustancias que se han empleado para evitar la nefrotoxicidad de este fármaco, sólo los estudios con amifostina han demostrado de forma significativa protección frente a la nefrotoxicidad inducida por el platino, sin embargo, la hipotensión aguda que puede producir es un inconveniente para su utilización. El carboplatino es una alternativa

Nefrotóxicos	
Alto potencial de nefrotoxicidad	Interleukina 2 Cisplatino Metotrexate (altas dosis) Mitomicina Streptozotocina Ifosfamida
Azotemia sin nefrotoxicidad	L-Asparaginasa Dacarbacina
Nefrotoxicidad irreversible ocasional	Cisplatino Fludarabina Nitrato de Galio Ifosfamida Interferón Lomustina Mitomicina Pentostatin Streptozotocina
Nefrotoxicidad aislada	Carboplatino 6-Mercaptopurina Metotrexate (dosis bajas)

Figura 4. Principales nefrotóxicos
Fuente: Quimioterapia: efectos secundarios. Revisión

al cisplatino, porque su toxicidad es menor. El metotrexate es otro fármaco nefrotóxico por precipitación de sus metabolitos en el túbulo renal. Su toxicidad se evita con la

Toxicidad renal y de vías urinarias por quimioterapia	
Tipo de toxicidad	Citostático que la ocasiona
Acidosis tubular renal	Ifosfamida
Cistitis hemorrágica	Alquilantes (ifosfamida y ciclofosfamida)
Diabetes insípida nefrogénica	Ifosfamida
Glomerulopatía	Interferon
Hipocalcemia, hipomagnesemia	Derivados del platino (cisplatino y carboplatino), mitomicina
Insuficiencia renal aguda	Derivados del platino, nitrosureas, metotrexate, interleucina, gemcitabina
Necrosis tubular aguda	Derivados del platino
Nefropatía tubulointersticial alérgica	Azatioprina
Nefropatía tubulointersticial crónica	Derivados del platino, nitrosureas, mitomicina C
Síndrome de Fanconi	Ifosfamida
Síndrome hemolítico urémico	Mitomicina C, cisplatino, arabinósido de citosina (Ara C), nitrosureas, daunorrubicina, gemcitabina
Secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Ciclofosfamida, vinca alcaloides
Vasculitis renal	Mitomicina

Figura 5. Tipo de toxicidad y citostático que la ocasiona
Fuente: Protocolo diagnóstico y terapéutico de la nefrotoxicidad por quimioterapia. enfermedades oncológicas

hidratación y la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico, debiendo monitorizar los niveles del medicamento después de su administración si se utilizan dosis elevadas. La administración concurrente de antiinflamatorios no esteroideos puede favorecer la disfunción renal producida por el metotrexate. (7)

La manifestación más común de la nefropatía inducida por Ifosfamida es la disfunción del túbulo proximal, y, menos frecuentemente, la disminución de la Tasa de Filtrado Glomerular, ésta ocurre en el 25% de los pacientes que recibieron esquemas con altas dosis (14 mg/m²), un 30% de los niños tratados desarrollaron una tubulopatía persistente y un 5% Síndrome de Fanconi (un tercio de los mismos presenta daño tubular permanente). (6). Figura 5.

Tubulopatías secundarias a quimioterapia

Los citostáticos, además de la necrosis tubular aguda, pueden producir distintos grados de daño tubular cuya expresión clínica depende del lugar e intensidad del daño. Se describen así cuadros como:

1. Síndrome de Fanconi: deficiencia múltiple del túbulo proximal caracterizado por un trastorno en la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y con frecuencia también bicarbonato. Se expresa clínicamente por glucosuria, hiperfosfaturia y

acidosis tubular renal de tipo proximal (ifosfamida).

2. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Hiponatremia debida a efecto antidiurético en el túbulo distal (ciclofosfamida).

3. Diabetes insípida nefrogénica (ifosfamida)

4. Nefropatía hipomagnesemia (carboplatino, cisplatino).

5. Nefropatía hipocalcémica (mitomicina, carboplatino, cisplatino).

6. Acidosis tubular renal (ifosfamida).

Es habitual detectar la toxicidad renal por monitorización de los efectos secundarios cuando se administra un tratamiento citostático o bien como un hallazgo casual en las analíticas practicadas rutinariamente durante el transcurso de estos tratamientos. Figura 6 y 7.

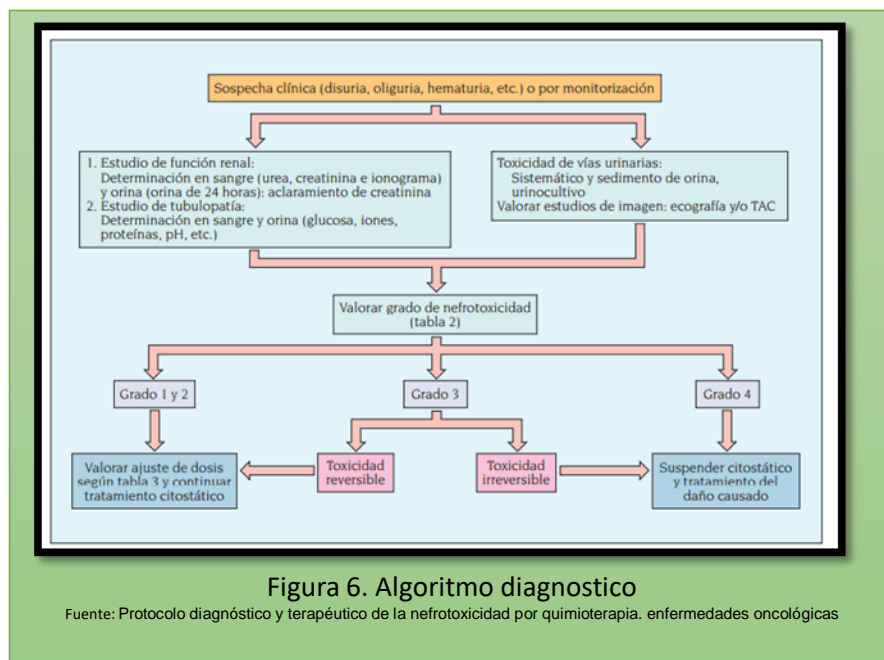


Figura 6. Algoritmo diagnóstico

Fuente: Protocolo diagnóstico y terapéutico de la nefrotoxicidad por quimioterapia. enfermedades oncológicas

El manejo de la nefrotoxicidad por cisplatino implica un descenso de la dosis del fármaco o la supresión del mismo. La diálisis no revierte el fracaso renal agudo inducido por este agente antineoplásico. La prevención consiste en una hidratación enérgica con suero salino, de forma que se mantengan diuresis superiores a 100 ml/h, desde 2 a 4 horas antes, hasta 4 a 6 horas después de la administración del fármaco. Se consigue así una menor concentración tubular de cisplatino y un mayor

aclaramiento renal. La amifostina es un protector de la toxicidad inducida por algunos agentes citostáticos a nivel sistémico y, aunque actualmente no es un sustituto de la hidratación energética, en varios ensayos clínicos ha obtenido buenos resultados. El mejor tratamiento de la toxicidad causada por los antimetabolitos (metotrexate) es la prevención mediante hidratación (diuresis superior a 100 ml/h) y alcalinización de la orina con bicarbonato sódico, para mantener un pH urinario superior a 8. En caso de insuficiencia renal aguda establecida, la diálisis es poco eficaz, pero con medidas conservadoras suele recuperarse en 2 ó 3 semanas.

Toxicidad renal y vesical. Ampliación de los criterios de la OMS (CALGB, SWOG, NCI)					
Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Creatinina	Normal	< 1,5 × N	1,5-3,0 × N	3,1-6,0 × N	> 6,0 × N
Proteinuria	No cambios	1 + o < 3 g/l	2-3 + o 3-10 g/l	4 + o > 10 g/l	Síndrome nefrótico
Hematuria	Negativa	Microhematuria	Macrohematuria	Macrohematuria + coágulos	Requiere transfusión
Urea mg (%)	Normal	21-50	31-50	> 50	-
Cistitis hemorrágica	Ninguna	Sangre M/O	Hematuria franca	Requiere tratamiento local	Requiere cirugía
Fallo renal	-	-	-	-	Diálisis
Incontinencia	Normal	Al toser o estornudar	Hay algún control	Sin control	-
Disuria	Ninguna	Dolor leve	Dolor moderado; control con tratamiento	No control con tratamiento	-
Retención urinaria	Ninguna	Residuo > 100 cc	Requiere catéter permanente	Requiere cirugía	-
Mayor frecuencia/urgencia	Ninguna	Mayor frecuencia o nicturia > 2 × N	> 2 × N, pero < horaria	< 1 hora o con catéter	-
Calambres vejiga	No	-	Si	-	-
Obstrucción ureteral	No	Unilateral, no precisa cirugía	Bilateral, no precisa cirugía	Tubo nefrostomía o cirugía	Obstrucción bilateral
Fístula GU	No	-	-	Si	-
Otras	-	Leve	Moderada	Intensa	Amenazante para la vida

Figura 7. Criterios OMS. Toxicidad renal y vesical
Fuente: Protocolo diagnóstico y terapéutico de la nefrotoxicidad por quimioterapia. enfermedades oncológicas

JUSTIFICACION

El cáncer infantil es una de las principales causas de muertes infantiles. En las últimas décadas se han hecho modificaciones en cuanto al tratamiento, lo que lleva a una mejor supervivencia. Desafortunadamente los tratamientos donde destaca la

quimioterapia, al no ser selectiva para las células malignas, causa efectos adversos al organismo. Estos efectos se dan a diferentes niveles del cuerpo humano, siendo uno principal a nivel renal, causando múltiples alteraciones, entre ellas las tubulopatías. Estas alteraciones pueden ser prevenidas y diagnosticadas a tiempo con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente.

Al realizar un diagnóstico oportuno e identificar el tipo de tubulopatía, se puede modificar el curso natural de la enfermedad y dar una mejor calidad de vida al paciente. Siendo importante conocer el estado actual de la enfermedad, así como el tratamiento establecido.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las tubulopatías pueden ser una complicación secundaria al uso de ciertas quimioterapias entre ellas ifosfamida, ciclofosfamida, carboplatino, cisplatino y Metotrexate, las cuales son altamente utilizadas en esta unidad. Según estadística hasta un 30% de pacientes que recibieron quimioterapia desarrollarían una tubulopatía secundaria, lo que crea alteraciones en el desarrollo tanto físico como emocional del paciente. Siendo así no se conoce la incidencia de tubulopatías o tipo de tubulopatía más frecuente en nuestra unidad.

Por lo tanto, es necesario conocer qué patología es la que afecta más a esta población, así como la quimioterapia que se encuentra involucrada, con el fin de un diagnóstico y tratamiento oportuno. Así tomar decisiones tempranas en el manejo, facilitando al médico especialista el manejo y así tener modificación en el curso natural de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles es la incidencia de tubulopatías secundarias a quimioterapia en el HNP en un periodo de 5 años (2010 a 2015)?

HIPÓTESIS

Por el tipo de diseño de estudio, no se amerita emitir Hipótesis.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la incidencia de tubulopatías secundarias a quimioterapia en el Hospital para el Niño Poblano (HNP) durante el periodo del 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre de 2015

Objetivos Específicos

- Determinar la incidencia de tubulopatías secundarias a quimioterapia en el HNP durante el período de estudio
- Determinar la tubulopatías más frecuente de presentación
- Determinar el principal agente o agentes nefrotóxicos
- Determinar otro tipo de nefropatías secundarias a quimioterapia

DISEÑO

TIPO DE INVESTIGACIÓN

- **Por el objetivo:** observacional
- **Por la intervención:** descriptivo
- **Por temporalidad:** transversal
- **Por obtención de datos:** retrospectivo
- **Por sitio de realización:** unicéntrico

GRUPOS DE ESTUDIO

Universo: Pacientes atendidos en el Hospital para el Niño Poblano, de cualquier género, menores de 18 años, con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer, con tubulopatía secundaria a quimioterapia, que haya sido diagnosticado en esta institución, que reciba tratamiento en esta institución

Población elegible: Pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer con tubulopatía secundaria a quimioterapia, de cualquier edad, cualquier género, diagnosticados en HNP, tratados en HNP, seguimiento en el hospital para el Niño Poblano en un periodo de 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre de 2015

Grupo de estudio: Pacientes con diagnóstico de tubulopatía secundaria a quimioterapia

Tamaño de la muestra.

Muestra conveniente, determinística no aleatorizada.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes de cualquier edad al momento del diagnóstico entre los 0 y los 17 años 11 meses
- Cualquier género
- Cualquier nivel socioeconómico
- Con diagnóstico de cualquier tipo de cáncer con diagnóstico clínico, histopatológico, inmunofenotipo en el expediente.
- Expedientes con diagnóstico de cualquier tubulopatía secundaria a quimioterapia
- Expedientes con pacientes diagnosticados en esta institución
- Expedientes con pacientes en cualquier etapa de tratamiento hematológico.

Criterios de exclusión:

1. Se sometió el protocolo de investigación al Comité de Investigación para su registro y aprobación. Se turno al comité de ética para su aprobación.
2. Una vez aprobado por ambos comités, se inició el estudio. Se reviso la base de datos electrónica para búsqueda de expedientes, con el fin para obtener la lista de pacientes diagnosticados con cualquier tipo de cáncer con tubulopatía secundaria a quimioterapia.
3. Se recolecto la información necesaria para obtener datos de principales tubulopatías secundarias a quimioterapia, tipo de quimioterapia usada.
4. Se obtuvo y consignaron los resultados obtenidos
5. Se realizo el análisis estadístico de los datos obtenidos.
6. Se redacto la discusión de los resultados y las conclusiones del estudio.
7. Se redacto el informe final de tesis.

ANALISIS DE DATOS

- ♦ Las variables cuantitativas se presentarán mediante estadística descriptiva.
- ♦ Las variables cualitativas se presentarán mediante gráficas, cuadros y porcentajes.
- ♦ La relación entre las variables principales se hará mediante Regresión logística con un valor de $p=0.05$
- ♦ Para determinar la influencia de variables independientes sobre la variable se realizará análisis mediante Razón de Momios (OR) con un nivel de significancia de ($p=0.05$)

RECURSOS

Recursos Humanos

Investigadora Principal: Dra. Diana Itzel Arrazola Núñez

Asesor experto y metodológico: MC Froylán Eduardo Hernández Lara González

Recursos Materiales

Material de escritorio y papelería

Equipo de cómputo

Expedientes electrónicos

Base de datos de laboratorio

FINANCIAMIENTO

Los propios del investigador.

ASPECTOS ÉTICOS

En virtud de que el estudio es observacional descriptivo, los aspectos bioéticos contemplados son: la autorización del comité de investigación y del comité de ética del Hospital sede de este estudio en caso de ser necesario; lo estipulado en el Reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación en Salud. Título segundo, capítulo 1, artículo 17, fracción II (Diario oficial de la Federación del 19 de Octubre de 1983); y tomando como base los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Guía de recomendaciones para los médicos, biomédica en las personas). Adoptada por la 18 asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964, reformada por la 29 asamblea Médica Mundial; Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre de 1989.

Se salvaguardará la confidencialidad de la información no permitiendo la identificación de cada sujeto de investigación.

Se llevará a cabo proceso de Consentimiento informado y de Asentimiento informado

ANEXOS (RECOLECCIÓN DE DATOS)

Expediente		Folio		Edad		
Nombre del paciente				Masculino		Femenino
Tipo de cáncer						
Tipo de tubulopatía	Síndrome de Fanconi	SIADH	Diabetes insípida nefrogénica	Hipomagnesemia	Hipocalcemia	ATR
Tipo de quimioterapia	Ifosfamida	ciclofosfamida	carboplatino	cisplatino	metotrexate	Otra

Resultados

Se revisaron un total de 553 expedientes clínicos con diagnósticos de:

- Acidosis tubular renal
- Diabetes insípida neurogénica
- Síndrome de Fanconi
- Hipocalcemia (Tubulopatía hipocalcémica)
- Hipomagnesemia (Tubulopatía hipomagnesémica)
- Secreción inadecuada de hormona antidiurética

Comprendiendo el periodo desde el 01 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2015.

Se descartaron un total de 17 expedientes por no contar con la información necesaria, quedándonos con 536 expedientes, de estos:

- 15 pertenecen a hipocalcemia, pero se descartan ya que se presenta la hipocalcemia sin recibir quimioterapia.
- 2 sin información requerida (diagnóstico erróneo)

Con diagnóstico agregado de alguna patología oncohematológica concomitante, nos quedamos con un total de 22 expedientes con los siguientes diagnósticos:

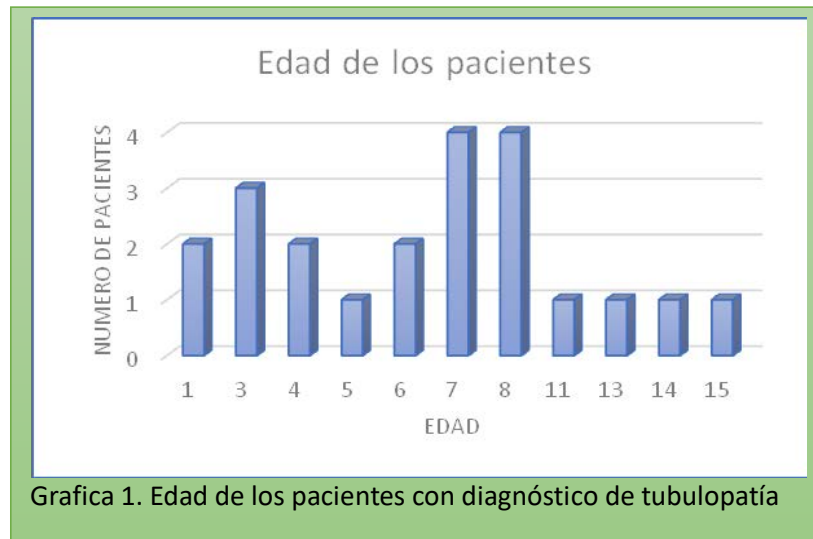
- ATR 6 pacientes
- Diabetes insípida nefrogénica 1 paciente
- Síndrome de Fanconi ningún paciente
- Tubulopatía Hipocalcémica 15 pacientes
- Tubulopatía Hipomagnesémica ningún paciente
- Secreción inadecuada de hormona antidiurética ningún paciente

El estado actual de los 22 positivos:

- 12 se encuentran finados
- dos desconoce su estado
- uno por edad es referido a Hospital General del Sur (HGS)
- siete se encuentran en vigilancia en esta institución

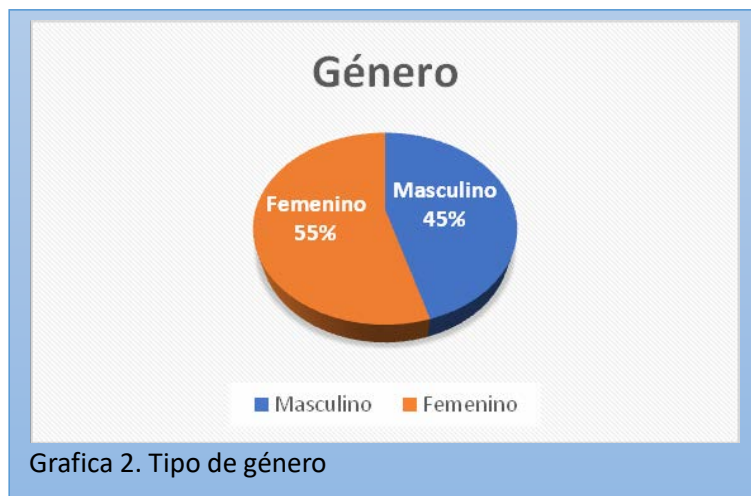
Gráficos

Por grupo de edad:



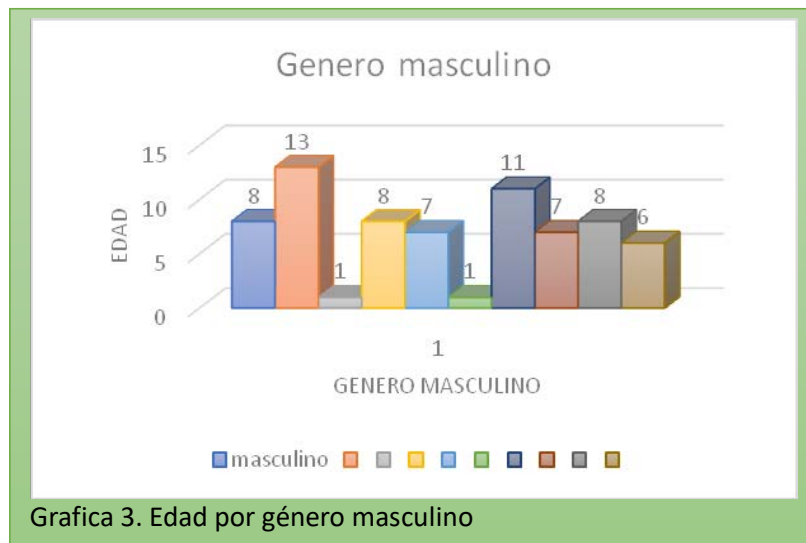
Este gráfico nos habla de la edad de los pacientes con diagnóstico de tubulopatía, encontrando un pico a los 7 y 8 años (con cuatro pacientes respectivamente). Destacando la edad mínima de 1 año y la edad máxima de 15 años. Con un promedio de edad de 6.7 años. Con una desviación estándar de ± 3.8 .

Género

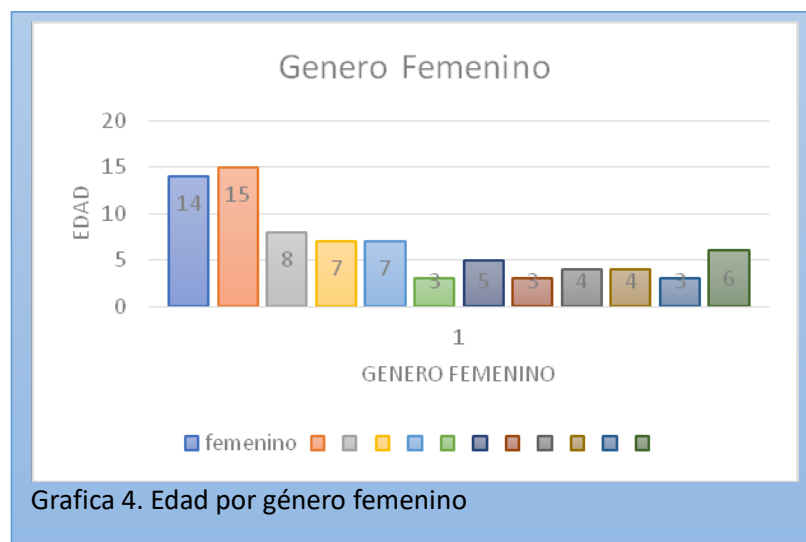


Este gráfico representa el tipo de género del paciente con diagnóstico de tubulopatía, encontrando género femenino que corresponde a 12 pacientes, género masculino con 10 pacientes; esto para un total de 22 pacientes con diagnóstico de tubulopatía.

Por edad y género

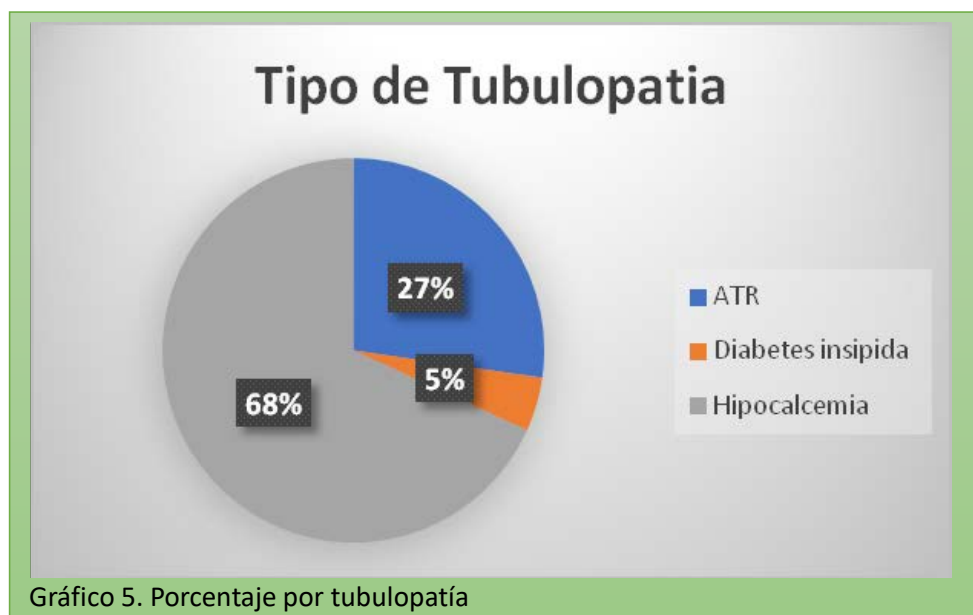


En esta gráfica podemos ver que la edad de presentación con mayoría es de 8 años, ya que se cuenta con 3 pacientes de esta edad, siguiendo 7 y 1 año de edad. Con un promedio de edad de 7 años, con una desviación estándar de ± 3.7 .



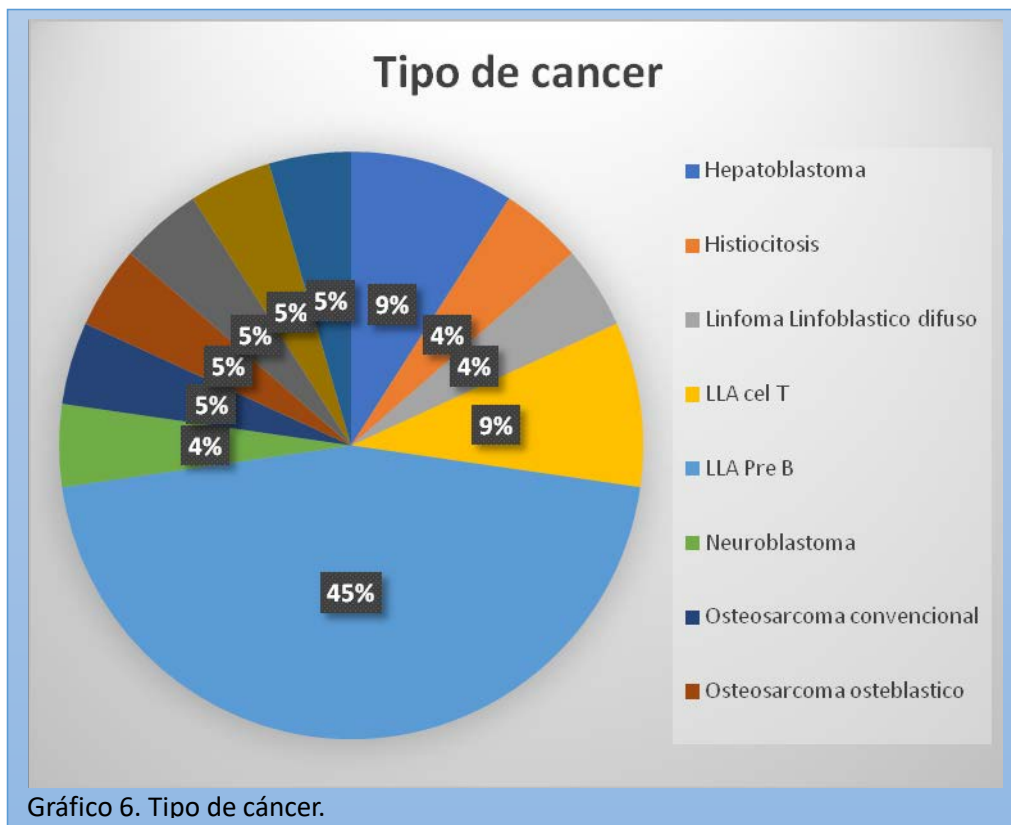
Este gráfico del género femenino encontramos un pico de edad el cual es tres años, seguido de 7 y 4 años con dos pacientes respectivamente. Con un promedio de edad de 6.5 años y una desviación estándar de ± 4 .

Por tipo de tubulopatía:



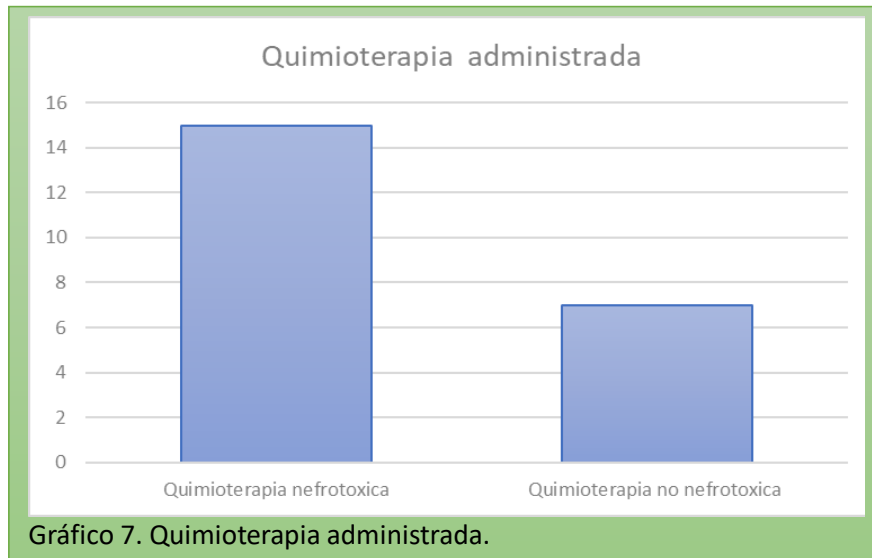
El tipo de tubulopatía con mayor porcentaje es la hipocalcémica, la cual corresponde a un total de 15 pacientes para un porcentaje de 68%, siendo la principal tubulopatía diagnosticada. En segundo lugar, esta acidosis tubular renal con un 27% que corresponde a 6 pacientes. En tercer lugar, diabetes insípida con un 5% correspondiente a un paciente.

Por tipo de cáncer:



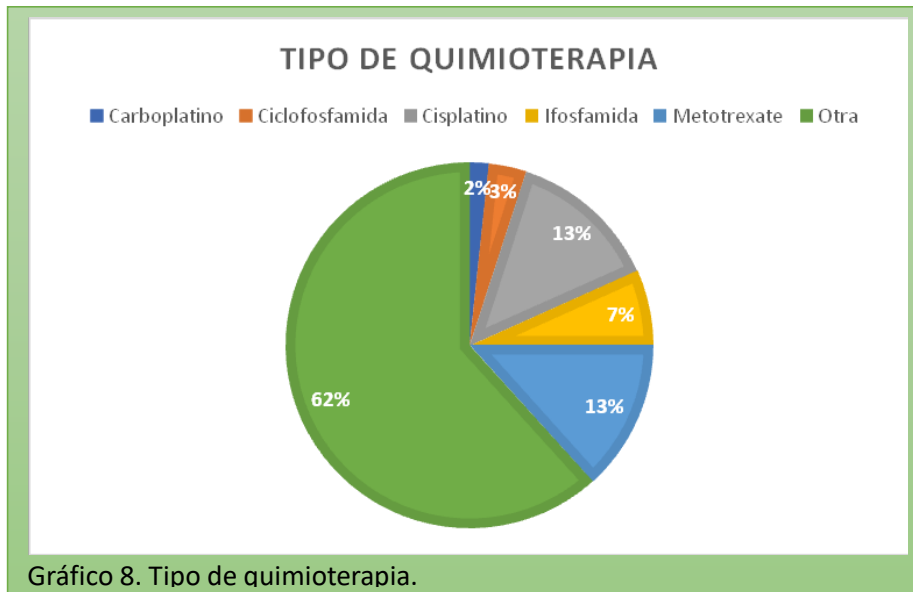
En este tipo de gráfico se encuentra la distribución por tipo de cáncer, encontrando en primer lugar a la LLA pre B con un porcentaje de 45% correspondiente a 10 pacientes. En segundo lugar, el hepatoblastoma y LLA de cel T con un 9% cada uno, correspondiente a 2 pacientes cada uno. Finalmente, el resto con un porcentaje de 5% cada uno, que corresponde a Histiocitosis, Linfoma linfoblástico difuso, Neuroblastoma, Osteosarcoma convencional, Osteosarcoma osteoblástico, Sarcoma de Ewing, Tumor germinal testículo derecho y Tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial.

Por quimioterapia administrada:



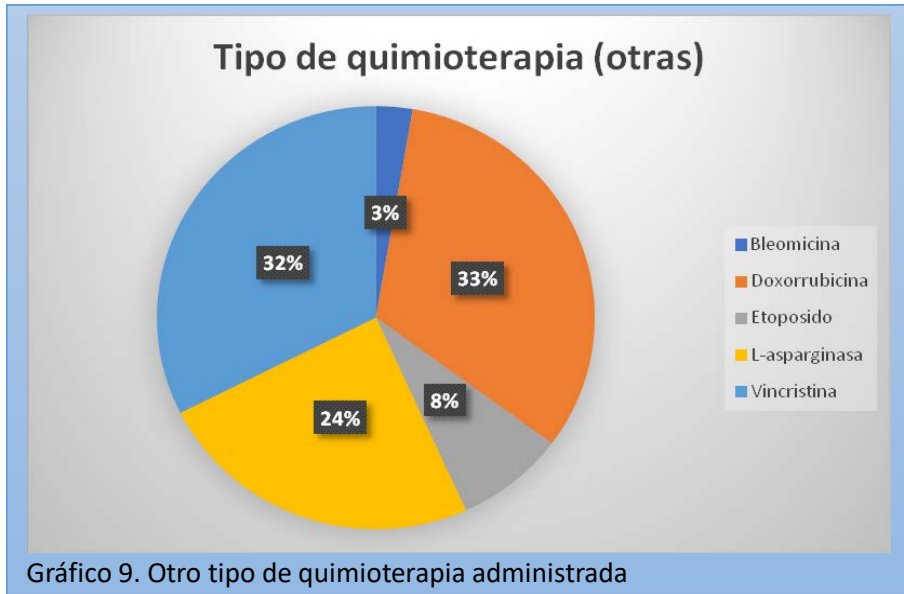
De los 22 pacientes encontrados, 15 recibieron quimioterapia nefrotóxica el cual equivale a un porcentaje de 68%, en cuanto a la quimioterapia no nefrotóxica se comprende por 7 pacientes para un porcentaje de 32%.

Tipo de quimioterapia administrada



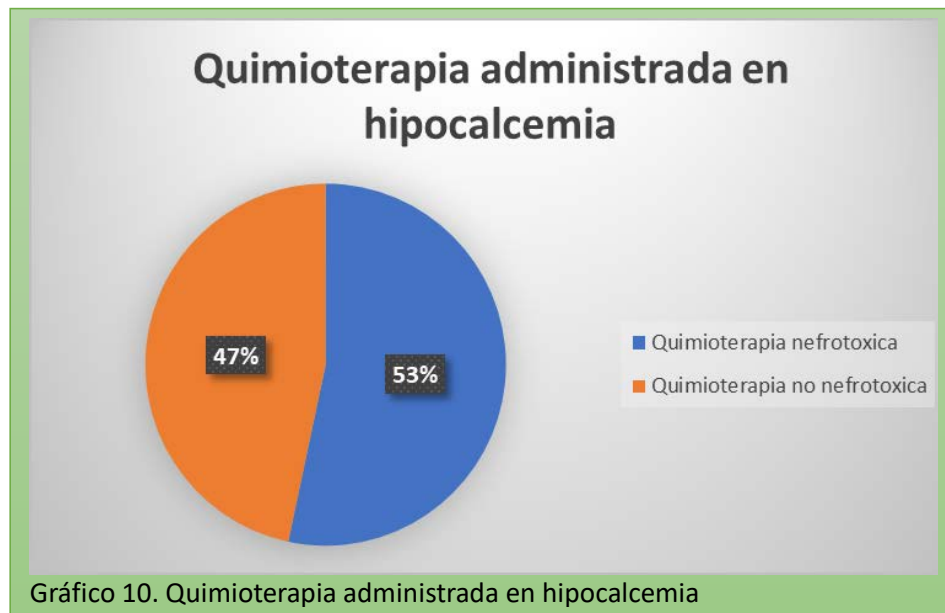
Dentro de las principales quimioterapias estudiadas esta el metotrexate y cisplatino, ambos con un 13% cada uno. Destaca otros tipos de quimioterapia con un 62%.

Otros tipos de quimioterapia administrada



En este gráfico se desglosa las otras quimioterapias utilizadas, con un 33% la doxorrubicina, 32% la vincristina, 24% L-asparginasa, 8% etopósido, 3% bleomicina.

Quimioterapia en la hipocalcemia

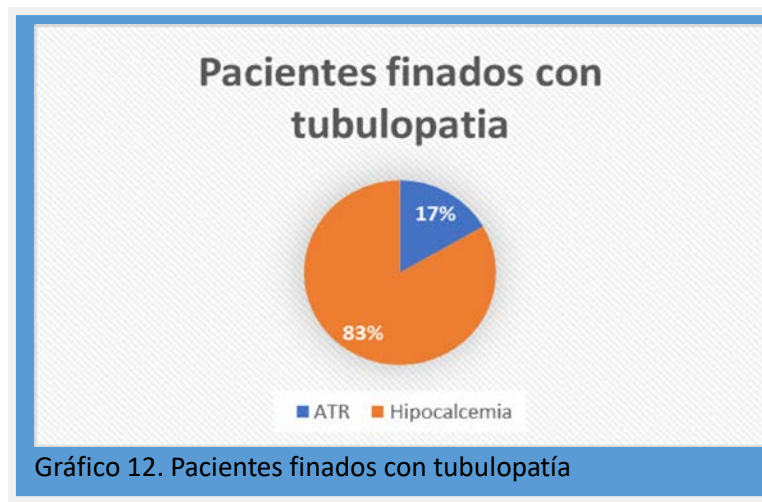


En los pacientes con hipocalcemia, encontramos que el 53% recibió quimioterapia nefrotóxica, y con un 47% quimioterapia no nefrotóxica.

Estado de los pacientes



La mayoría de los pacientes con un diagnóstico de tubulopatías se encuentran ya finados con un 55%, un 32% se encuentra en vigilancia en esta unidad, un 9% se desconoce su estado y un 4% por cumplir la mayoría de edad fue referido a HGS.



El 83% de los pacientes finados con una tubulopatía, corresponde a nefropatía hipocalcémica con un 83%, y acidosis tubular renal con un 17%.

Porcentajes de incidencia

Se cuenta con una tasa total (años consultados) de incidencia de tubulopatía secundaria a quimioterapia, de 7 por cada 1000 pacientes con diagnóstico de cáncer infantil.

Incidencia por año en tasa de tubulopatías secundarias a quimioterapia	
Año	Incidencia por tasa (por cada 1000 pacientes de nuevo ingreso)
2011	7.8
2012	7.1
2013	3.5
2014	5.9
2015	14.4

Con estos datos encontramos una mayor incidencia en el año 2015 (14), así como una disminución en el año 2013 con solo de 3.



Discusión

De acuerdo a la bibliografía consultada en una revisión sistemática en las principales bases de datos, no se cuenta con un reporte de incidencia de tubulopatías secundarias a quimioterapia, solo contamos con tipo de quimioterapia y que tubulopatía es más frecuentemente encontrada, basada en bibliografía 5, 6, 7 y 8. Teniendo en cuenta esto la principal tubulopatía reportada es la acidosis tubular renal, secundaria a ifosfamida producida en hasta un 25% de los pacientes (Cuns D, Lagrotta P. Toxicidad a largo plazo del tratamiento de LLA pediátrica), acorde con esto se encontró que el porcentaje de presentación de ATR es de 27% en nuestra población, sin embargo, este porcentaje es superado por la tubulopatía hipocalcémica con un 68%. Respecto a la aplicación de quimioterapia, la ifosfamida se encuentra solo con un 7% de las quimioterapias administradas. Se menciona que existen quimioterapias nefrotóxicas (Ferreiro J, García J, R. Barceló, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios) las cuales son causantes de importante daño renal a largo plazo, pero encontramos que nuestros pacientes también recibieron un porcentaje de quimioterapia no nefrotóxica el cual corresponde a un 32% contra un 68% de quimioterapias nefrotóxicas. Dentro de las quimioterapias nefrotóxicas encontramos metrotexate (13%) cisplatino (13%) ifosfamida (7%) ciclofosfamida (3%) y carboplatino (2%) las cuales se correlacionan con la literatura (bibliografía 5,6,7,8 y 12-15), contraste a ello encontramos quimioterapias no nefrotóxicas tales como vincristina, doxorubicina, l-asparginasa, bleomicina y etopósido (Castro N. y cols. MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS), los cuales no se encuentra relacionados con daño renal, sin embargo un 47% de los pacientes con tubulopatía hipocalcémica recibió administración exclusiva con estas quimioterapias. Finalmente respecto al estado actual de los paciente encontramos que mas del 50% se encuentra finado correlacionando a el cáncer infantil con la primera causa de muerte en el grupo de 4 a 14 años de edad (Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia [CENSIA]. (2015). Cáncer Infantil en México)

Conclusiones

No contamos con un estudio comparativo de incidencia de tubulopatías, por lo que este estudio podría marcar una pauta para ello.

Con la bibliografía y los resultados obtenidos podemos concluir:

- El principal cáncer infantil es la leucemia linfocítica aguda con un total de 54% en los casos estudiados.
- Se cuenta con un porcentaje alto de mortalidad el cual corresponde a un 55%.
- Según la bibliografía la ifosfamida es una de las quimioterapias principales con toxicidad renal, encontrando un 7% de aplicación en los pacientes
- Destaca que el 68% de los pacientes presento tubulopatía hipocalcémica, la cual es secundaria a aplicación de mitomicina (no aplicada en esta unidad), derivados del platino que son el cisplatino (13%) y carboplatino (2%).
- El 47% de pacientes con tubulopatía hipocalcémica, se le administro quimioterapia no nefrotóxica.
- Dentro de los resultados analizados, se encontró que la mayoría de pacientes finados curso con hipocalcemia.
- Existen otros tipos de quimioterapia aplicados ha estos pacientes los cuales no hay bibliografía descrita que mencione nefrotoxicidad, estas son doxorubicina, la vincristina, L-asparginasa, etopósido y bleomicina.
- Con respecto a la base de datos no encontramos diferencias estadísticas significativas

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Aguirre, M. (2014). Tubulopatías. 1st ed. [ebook] Sociedad española pediatría, disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_tubulopatias.pdf (consultado 10 dic. 2017).
- (2) Lichtenberger-Geslin, L. y cols. (2015). Tubulopatías. EMC - Pediatría, [online] (Volume 50), pp.Pages 1-16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178915750237> (consultado 08 dic. 2017)
- (3) Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia [CENSIA]. (2015). Cáncer Infantil en México. Disponible en http://censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/cancer_infantil.html
- (4) Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2013-2018. Programa de Acción Específico. Consultado diciembre 2017 de http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/transparencia/especiales/PAE_Cancer.pdf
- (5) Ferreiro, J. (2003). Quimioterapia: efectos secundarios. Gac Med Bilbao, (volumen 100), pp.69-74. Disponible <http://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S0304485803744321&r=316> (consultado dic. 2017)
- (6) Cuns D, Lagrotta P. (2013) Toxicidad a largo plazo del tratamiento de LLA pediátrica. Hematología. (Volumen 17 N° 3) pp 223-230. Disponible: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/Vol17n3-Toxicidad%20a%20largo%20plazo.pdf> (consultado dic. 2017)
- (7) Vega M. y cols. (2004) Aspectos psicológicos de la toxicidad de la quimioterapia. Psicooncología. (Volumen 1 Núms. 2-3) pp. 137-150. Disponible: <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/viewFile/PSIC0404120137A/16201> (consultado dic. 2017)
- (8) Sala M., y cols. (2001) Protocolo diagnóstico y terapéutico de la nefrotoxicidad por quimioterapia. Enfermedades Oncológicas. (Medicine 8) pp 3127-3130. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541201705835> (consultado dic. 2017)

- (9) Diagnóstico temprano del cáncer en la niñez. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C. 2014. Disponible <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34851/9789275318461-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (consultado dic. 2017)
- (10) Castro N. y cols. (2016) Medicamentos Citostáticos. Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales. 1ª Edición Electrónica. Disponible: <https://www.sefh.es/libro/Wyeth/pdf/libro.pdf> (consultado dic. 2017)
- (11) Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Ifosfamida. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en diciembre 2017
- (12) Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Metotrexato. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en diciembre 2017.
- (13) Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Ciclofosfamida. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en diciembre 2017.
- (14) Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Cisplatino. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en diciembre 2017.
- (15) Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Carboplatino. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en diciembre 2017.
- (16) Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Vincristina. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en diciembre 2017.
- (17) National Cancer Institute [NCI]. (2014). Cáncer en niños y adolescentes. Consultado enero 2018 de: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/hoja-informativaninos-adolescentes>
- (18) National Cancer Institute [NCI]. (2015). Estadificación. Consultado enero 2018 de: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnosticoestadificacion/estadificacion>
- (19) Shalkow J. Cáncer infantil en México (2017)“Situación Actual y Retos”.

Washington, DC. Conferencia. (consultado enero 2018). Disponible:
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/Cancer-infantil-en-MEXICO.pdf>

(20) Quintanilla J., Romero G., Tejeda F. (2016) Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. Rev Clín Med Fam. Pp 159-166. (consultado enero 2018). Disponible:

<http://www.revclinmedfam.com/PDFs/8e6b42f1644ecb1327dc03ab345e618b.pdf>

(21) Villarroel M. Diagnóstico precoz del cáncer infantil. (2006) Rev. Med. Clin. Condes. (volumen 17(2)) pp 60 – 5. (consultado marzo 2018). Disponible:

<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-X0716864006320660>

(22) Perazella M. (2012) Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. Clin J Am Soc Nephrol. pp 1713–1721. Disponible:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22879440> (consultado marzo 2018)

(23) Rivera-Luna R y cols. (2015) El niño de población abierta con cáncer en México. An Med (Mex) (volumen 60 (2)) pp 91-97. Disponible:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2015/bc152c.pdf> (consultado marzo 2018)