

## ESTUDIO DE FRECUENCIA DE ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON PATOLOGÍA NEOPLÁSICA TRATADOS EN EL CENTRO JAVERIANO DE ONCOLOGÍA.

Salazar E, Toledo J, Rodríguez M, García J, Sánchez J, Lemus D, Guerrero D, García P, Cordoba J, González C.

### Resumen

**Palabras clave:** Cisplatino, Insuficiencia renal, toxicidad, neoplasia, terapia farmacológica

El cisplatino es un potente fármaco antineoplásico en el tratamiento de un amplio espectro de tumores malignos. La nefrotoxicidad es uno de los efectos adversos descritos más importantes. La mayoría de los reportes en la literatura están basados en estudios in vitro y experimentales en animales, con información limitada sobre estudios poblacionales en humanos.

El objetivo de este estudio fue reportar la frecuencia de alteración de la filtración glomerular calculada por Cockcroft Gault, medida 6 meses después a la exposición a cisplatino.

El estudio se realizó en el Centro Javeriano de Oncología del Hospital Universitario San Ignacio. Se revisó un total de 1560 historias clínicas, de los cuales, 176 habían recibido tratamiento con cisplatino, de ellos, 72 pacientes cumplían con los criterios de inclusión.

El tipo de estudio fue de Corte transversal, la variable desenlace fue Cockcroft Gault a los 6 meses. Se analizaron los datos recolectados, inicialmente haciendo una descripción de los hallazgos demográficos, signos clínicos en el examen físico relacionados con peso y talla, valores de laboratorio. Se analizaron los resultados con relación al cambio de la filtración glomerular. Se encontró un aumento en la frecuencia de falla renal en los pacientes expuestos a este medicamento, sin encontrar relación con dosis total administrada.

Por la naturaleza descriptiva de estudio y la cantidad de pacientes recolectados, no es posible concluir si existe asociación clínica y estadísticamente significativa.

Se requieren nuevos estudios para confirmar estos hallazgos.

### Abstract

**Keywords:** Cisplatin, Renal Insufficiency, Toxicity, Neoplasms, Drug Therapy

Cisplatin is a potent antineoplastic agent used in the treatment of a wide variety of solid tumors. Nephrotoxicity is one of the major side effects associated with the use of this drug. Most of the literature is based on in vitro and animal studies and there is very little information about this in human populations. The aim of this descriptive, cross-cutting study was to determine the change in glomerular filtration rate (GFR) after the exposure to cisplatin. It was carried out in Centro Javeriano de Oncología at San Ignacio University Hospital in Bogotá, 1560 clinical charts were reviewed, of which 176 had received treatment with cisplatin, 72 patients were considered eligible. The outcome variable was change in GFR using Cockcroft-Gault measured six months after treatment with cisplatin, additional variables were anthropomorphic measurements.

An increased rate of renal failure was found in patients who were treated with cisplatin, with no relation to the amount of drug received.

Given the descriptive nature of this study and the size of the sample we were unable to conclude if there is a statistically significant association between the use of Cisplatin and subsequent kidney failure. Additional studies are needed to confirm these findings.

## **Introducción**

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo alto de renal inducida por fármacos. El cisplatino es un fármaco antineoplásico utilizado en el tratamiento de múltiples tumores sólidos. 1 Se elimina predominantemente a nivel renal, dentro de los efectos adversos esta descrita nefrotoxicidad, mediada por lesión directa a nivel tubular renal. 2

Hay múltiples estudios in vitro y en experimentos en animales que validan esta teoría, sin embargo hay pocos estudios en humanos.

El objetivo de este estudio es describir el comportamiento a nivel renal, seis meses después de la exposición a cisplatino, en los pacientes sometidos a este tratamiento, en el Centro Javeriano de Oncología, esto, dado el importante impacto en la morbilidad de los pacientes con cáncer.

## **Métodos**

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de corte transversal, los criterios de inclusión para la recolección fueron todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de patología oncológica que recibieron monoterapia con cisplatino o combinado con otros agentes no nefrotóxicos, en el Centro Javeriano de Oncología desde el 01 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2012, los criterios de exclusión, los pacientes que recibieron quimioterapia nefrotóxica antes de ingresar al

estudio o la no disponibilidad de datos para incluir en el estudio.

Las variables analizadas fueron, edad, sexo, peso inicial y a los 6 meses, talla, índice de masa corporal, diagnóstico, dosis total administrada, creatinina inicial, tasa de filtración glomerular medida por Cockcroft Gault inicial y a los 6 meses, siendo esta última la variable de desenlace.

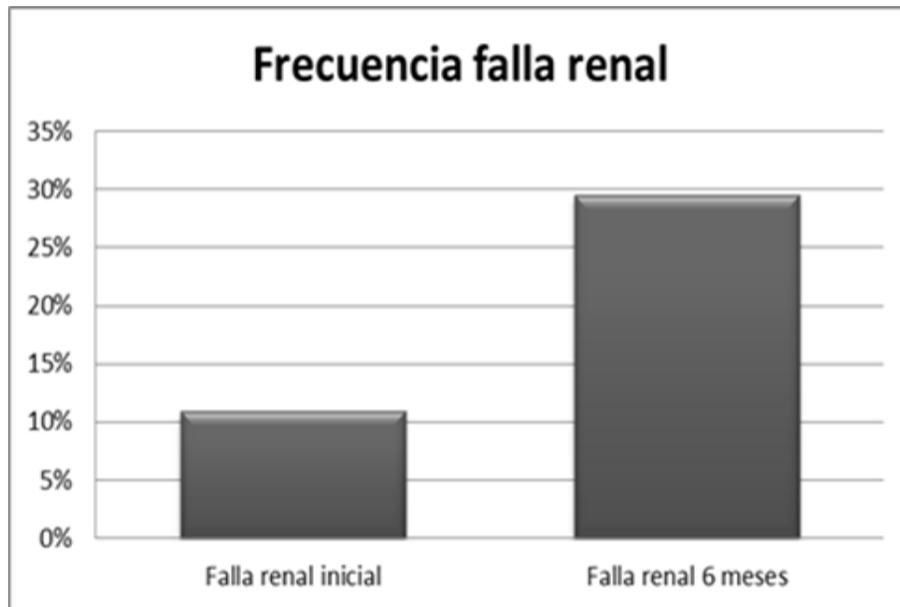
Los pacientes se recolectaron en el Centro de Javeriano de Oncología del Hospital Universitario San Ignacio. Se solicitó la base de datos de dicho centro, suministrando información sobre los pacientes que habían sido sometidos a quimioterapia en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2012. A través del sistema SAHI utilizado en el Hospital Universitario San Ignacio, se hizo revisión de las historias clínicas

Se revisó un total de 1560 historias clínicas, seleccionando los pacientes que habían recibido tratamiento con cisplatino, 176 pacientes, de los cuales, 72 pacientes cumplían con los criterios de inclusión.

La recolección de la información se inició posterior a la aprobación por el comité de Ética del Hospital Universitario San Ignacio.

La alteración de la filtración glomerular se definió como una caída de la filtración

**Figura 1. Frecuencia de falla renal en pacientes sometidos a cisplatino en Centro Javeriano de Oncología**



glomerular  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  con respecto a la basal previo al inicio de la quimioterapia.

Adicionalmente se describen los ciclos y dosis total recibida de cisplatino.

Se analizaron los datos recolectados, inicialmente haciendo una descripción de los hallazgos demográficos, signos clínicos en el examen físico relacionados con peso y talla, valores de laboratorio. Se analizaron los resultados con relación al cambio de la filtración glomerular

Para realizar el análisis estadístico, se utilizó el programa Stata versión 12.1.

Se recuperaron setenta y dos pacientes, con historia clínica completa y con las variables de recolección necesarias.

En la tabla 1 se realiza la descripción demográfica de la población

Se encontró que 8 de los 72 pacientes, correspondiente al 11% de la población, ya presentaban deterioro de la función renal, definida como tasa de filtración glomerular por debajo de  $60 \text{ ml/min}$ . Posterior a la exposición se encontró que 21 pacientes tenían compromiso de la función renal, correspondiente al 29.1%. Correspondiente a un incremento, con un delta del 18 en puntos porcentuales. Los resultados se grafican en la figura 1.

Dentro del plan de análisis estadístico, se realizó de manera primaria la prueba de normalidad para cada una de las variables recogidas de tipo razón, mediante el estadístico de prueba

Shapiro- Wilk, de acuerdo a su resultado se presentaron las principales medidas de tendencia central correspondientes a cada variable. Los datos se muestran en la tabla 2.

Dado que la variable desenlace principal fue el cambio en la tasa de filtración glomerular, medida por Cokroft Gault, se decidió realizar una prueba de hipótesis de la diferencia entre estas variables antes y después de 6 meses de la exposición al cisplatino, sin embargo dado que la distribución de la variable tasa de filtración glomerular no era normal, y por las características del histograma de esta variable se consideró tipo Chi2.

Reconociendo la mayor robustez del estadístico de prueba t Student para diferencia de medias, se decidió transformar las variable tasa de filtración glomerular antes y después de la

exposición al cisplatino, por lo tanto utilizando el comando Power Ladders se evidencia su factibilidad estadística para transformación de la variable a normalidad, se escogió la elevación al algoritmo natural, posterior a esto se realizó prueba de igualdad de varianzas previo a la diferencia de medias, la cual afirma la hipótesis nula de igualdad, se realizó la diferencia de medias con t Student para varianzas iguales, a continuación se demuestran resultados tomados de software.

Se encontró diferencias, las cuales fueron estadísticamente significativas, dado por P: 0.0025 , con un intervalo de confianza que no cruza el cero y no se tocan entre sí.

**Tabla 2. T student para comparación de medias**

Variable	Total	Media	Antilog Media	Error Estandar	Desviación Estándar	Intervalo de confianza	Antilog Intervalo de Confianza
LnCockcroft G Inicial	72	4.476922	87.9635	0.0382713		4.400611 4.553233	81.5006504- 94.93885
LnCrockcroft G 6 meses	72	4.311769	74.57229	0.0434437	4.225145	4.225145 4.398393	68.3844186- 81.32008
Combined	144	4.394345		0.029662	0.3559441	4.335713 4.452978	
						Pr(T > t) = 0.0025	

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes sometidos a cisplatino en Centro Javeriano de Oncología**

Características	Número pacientes	Media % Mediana	P(Sw)	Desviación Estándar	Valor máximo	Valor mínimo
<b>Total</b>	72					
<b>Edad (años)</b>						
- Mediana		54.5 años	0.0155	13.88466	51	75
<b>Sexo</b>						
- Hombres	33					
- Mujeres	39					
<b>Localización tumor</b>						
- Hematológico	10	13.89				
- Urológico	7	9.72				
- Mama	7	9.72				
- SNC	4	5.56				
- Ginecológico	13	18				
- Mediastinal	2	2.78				
- Pulmón	11	15.258				
- Cabeza y Cuello	7	9.72				
<b>IMC</b>						
- Media		24.5	0.27977	3.417971	17.2248	31.3469
<b>Talla (metros)</b>						
- Media		1.62	0.08049	0.81	1,46	1,87
<b>Peso inicial ( Kg)</b>						
- Media		65.02	11.06843	11.06843	43	96
<b>Peso 6 meses (Kg)</b>						
- Media		62.9	12.0486	12.0486	30.95	100
Mediana		0.775	0.00624	0.1908538	0.49	1.38
<b>Creatinina 6 meses (gr/dl)</b>						
Mediana		0.875	0	0.4515184	0.53	4
<b>Crockcroft inicial (ml/min)</b>						
Mediana		85.28	0.00029	31.95246	45.8333	193.7811
<b>Crockcroft 6 meses (mil /min)</b>						
Mediana		76.05	0.00295	29.09275	20.85417	170.7375
<b>Dosis ciclo cisplatino (mg)</b>						
Mediana		60	0	60.82164	30	450
<b>Ciclos</b>						
Mediana		4	0	4.892247	2	25
<b>Dosis total cisplatino (mg)</b>						1746
Mediana		560	0.00003	373.0657	119	1746

Se analizaron las variables tasa de Cockcroft Gault a los 6 meses y dosis total de cisplatino, para ello se realizó categorización esta última variable, como dosis alta o baja, con un punto de corte de 700 mg recibidos. 19 Se encontró que 21 pacientes del total habían recibido dosis alta, es decir más de 700 mg. Se realizó una prueba de hipótesis de la diferencia del valor obtenido de filtración glomerular medido por Cockcroft Gault, según la categoría a la que pertenezca ( dosis alta o dosis baja), no encontrando diferencias entre ambas categorías. Se realizó una gráfica de dispersión estadística entre estas dos variables, sin encontrar una clara tendencia de linealidad.

Lo cual supone que en nuestro estudio no existe asociación. Los datos se muestran a continuación

No se encontró asociación entre la dosis total administrada y el deterioro de la función renal,  $P : 0.3993$ , intervalos de confianza que se cruzan entre si

### **Discusión**

El Cisplatino es un agente quimioterapéutico de uso frecuente en los pacientes con cáncer, está descrita la nefrotoxicidad asociada a su uso, 1,2,6,9, sin embargo no existe evidencia fuerte en la literatura sobre estudios en humanos. El objetivo de este estudio fue describir la frecuencia en la declinación de la función renal,

en los pacientes con patologías neoplásicas, sometidos a tratamiento con cisplatino en el Centro Javeriano de Oncología, definida como filtración glomerular menor de sesenta mililitros / minuto, medida con la fórmula de Cockcroft Gault, basado en las recomendaciones de las guías “European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care” para los pacientes con cáncer. Se recolectó un total de 72 pacientes, en un periodo de 5 años.

Se encontró un aumento en la frecuencia de falla renal en la población estudio, el 29% de los pacientes presentaban esta alteración, con un delta de 18 en puntos porcentuales.

Así también, de acuerdo al análisis estadístico observado, se encontró una asociación entre el uso de cisplatino y el deterioro de la función renal. Sin embargo, considerando que el objetivo principal de este estudio era un análisis estadístico descriptivo, se logró realizar una prueba de hipótesis de tipo paramétrica después de normalizar la variable filtrado glomerular a los 6 meses medido por Cockcroft Gault, se realizó una prueba t de Student, logrando obtener significancia estadística ante la diferencia de medias. Estos datos se relacionan con los encontrados en estudios experimentales in vitro y en ratas. 8,9,12,13,17 Al momento de evaluar la relevancia clínica de estos resultados, podemos concluir que quizás el número del tamaño de muestra altera la amplitud de los intervalos de confianza.

Estableciendo como hipótesis para nuevos estudios, el requerimiento de mayor tamaño de

muestra para aumentar el poder estadístico, con miras de establecer una diferencia clínica.

Se evaluó también la asociación entre las variables Cockcroft Gault a los 6 meses de uso de cisplatino y la dosis total recibida de este medicamento, posterior a categorizar esta última variable como dosis alta y dosis baja, no se encontraron diferencias entre las dos categorías.

### **Conclusiones**

La frecuencia de la alteración de la tasa de filtración glomerular medida a los 6 meses de inicio de uso de cisplatino en pacientes con patologías neoplásicas que ingresaron al Centro

Javeriano de Oncología fue de 29%, encontrando incremento con un delta del 18% en puntos porcentuales

El análisis estadístico del estudio mostró asociación entre el uso de cisplatino y el deterioro de la función renal, logrando obtener significancia estadística ante la diferencia de medias. Sin embargo dada la naturaleza descriptiva de estudio, al momento de evaluar la relevancia clínica de estos resultados, podemos concluir que quizás el número del tamaño de muestra altera la amplitud de los intervalos de confianza. Estableciendo como hipótesis para nuevos estudios, el requerimiento de mayor tamaño de muestra para aumentar el poder estadístico, con miras de establecer una diferencia clínica.

En este estudio no se encontró diferencias entre el deterioro de la función renal y la dosis total administrada de cisplatino.

## Referencias bibliográficas

1. Miller R.P, Tadagavadi R, Ramesh G, Reeves W. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity *Toxins* 2010, 2, 2490-2518
2. Rosember B, Van Camp L, Grimley EB, Thomson AJ. The inhibition of growth or cell division in *Escherichia Coli* by different ionic species of platinum (IV) complexes. *J Biol Chem.* 1967 Mar 25; 245 (6): 1347-52.
3. Donald L. Bodenner, Peter C. Dedon, Peter C. Keng, Selective protection against *Cis-Diamminedichloroplatinum*- induced Toxicity in Kidney, Gut and Bone Marrow by Diethyldithiocarbamate *Cancer Res* 1986;46:2751-2755.
4. M Jiang, Dong Zheng. Regulation and Pathological Role of p53 in Cisplatin Nephrotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Nov;327(2):300-7.
5. Lieberthal W, Triaca V, and Levine J (1996) Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. *J Am Cell Physiol* 270:F700–F708.
6. Hanigan M.H, Devarajan P. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms. *Cancer Ther.* 2003; 1 : 47-61
7. Brady HR, Zeidel ML, Kone BC, Giebisch G, Gullans SR. Differential actions of cisplatin on renal proximal tubule and inner medullary collecting duct cells. *J Pharma Exp Ther* 1993; 265; 1421 – 1428.
8. Phelps JS, Gandolfi AJ, Brendel K, Dorr RT: Cisplatin nephrotoxicity: in vitro studies with precision – cut rabbit renal cortical slices. *Toxicol Appl Pharmac* 1987; 90, 3: 501 – 512
9. Tay LK, Bregman C, Masters B, Williams P: Effects of CDDP (II) on rabbit kidney in vivo and on rabbit renal proximal tubule cells in culture. *Cancer Resch* 1988; 48, 9: 2538 – 2543
10. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol.* 2003; 552:335–344
11. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K . Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci.* 2007; 334:115–124
12. Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD. Protective effects of vitamin c against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: a dose-dependent study. *Pharmacol Res.* 2000; 41:405–411

13. Kadikoylu G, Bolaman Z, Demir S, Balkaya M, Akalin N, Enli Y. The effects of desferrioxamine on cisplatin-induced lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in rat kidneys. *Hum Exp Toxicol*. 2004; 23:29–34
14. Kaushal GP, Kaushal V, Hong X, Shah SV. Role and regulation of activation of caspases in cisplatin-induced injury to renal tubular epithelial cells. *Kidney Int*. 2001; 60:1726–1736
15. Ramesh G, Reeves WB. TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *J Clin Invest*. 2002; 110:835–842
16. Szlosarek PW, Balkwill FR . Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol*: 2003; 4:565–573
17. Santos NA, Bezerra CS, Martins NM, Curti C, Bianchi ML, Santos AC. Hydroxyl radical scavenger ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by preventing oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Cancer Chemother Pharmacol*: 2008; 61:145–155
18. Ramesh G, Reeves WB. p38 MAP kinase inhibition ameliorates cisplatin nephrotoxicity in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289:F166–F174.
19. Losonczy G, Máthé C, Müller V, Szondy K, Moldvay J. Incidence, risk factors and prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with lung cancer. *Hungarian Oncology*: 2010; 54: 289–296, 2010
20. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003;23:460–4.
21. Lam, M.; Adelstein, D.J. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am. J. Kidney Dis*. 1986, 8, 164–169.
22. Taguchi, T.; Nazneen, A.; Abid, M.R.; Razzaque, M.S. Cisplatin-associated nephrotoxicity and pathological events. *Contrib. Nephrol*. 2005, 148, 107–121.
23. Reece, P.A.; Stafford, I.; Russell, J.; Khan, M.; Gill, P.G. Creatinine clearance as a predictor of ultrafilterable platinum disposition in cancer patients treated with cisplatin: Relationship between peak ultrafilterable platinum plasma levels and nephrotoxicity. *J. Clin. Oncol*. 1987, 5, 304–309.
24. de Jongh, F.E.; Verweij, J.; Loos, W.J.; de Wit, R.; de Jonge, M.J.A.; Planting, A.S.T.; Nooter, K.; Stoter, G.; Sparreboom, A. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J. Clin. Oncol*. 2001, 19, 3733–3739.
25. Ciarimboli, G.; Deuster, D.; Knief, A.; Sperling, M.; Holtkamp, M.; Edemir, B.; Pavenstadt, H.; Lanvers-Kaminsky, C.; am Zehnhoff-Dinnesen, A.; Schinkel, A.H.; Koepsell, H.; Jurgens, H.; Schlatter, E. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *Am. J. Pathol*. 2010, 176, 1169–1180.

26. Ozols RF, Ostchega Y, Myers CF, Young RC. High-dose cisplatin in hypertonic saline in refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 3:1246– 1250, 1985
27. Pera MF Jr, Zook BC, Harder HC. Effect of mannitol or furosemide diuresis on the nephrotoxicity and physiological disposition of cis-dichlorodiammine platinum (II) in rats. *Cancer Res* 29:1269–1278, 1979
28. Product Monograph: Platinol® (cisplatin). Bristol Myers Squibb US, October 2010.
29. Montañés R, Bermúdez R, Bover J, Sanjuán A, Samper O, Gràcia S Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrologia* 2010;30(2):185-94
30. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2008, 61 (6) : 903-909