

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

AUTORES

Edna Salazar Ibarra

Estudiante Epidemiología Clínica

Universidad El Bosque

Médica Internista – Unidad Clínica Hospitalaria

Pontificia Universidad Javeriana – Hospital Universitario San Ignacio.

Tutor epidemiológico

José Daniel Toledo Arenas

Docente Postgrados en Epidemiología

Universidad El Bosque

OTROS AUTORES

Martha Patricia Rodríguez Sánchez

Juan David García

Jesús Oswaldo Sánchez Castillo

Diana Melissa Lemus Rojas

Diego Mauricio Guerrero Páez

Paola Garcia

Juan Pablo Cordoba

Camilo Gonzalez

Instituciones asociadas

Universidad El Bosque

Pontificia Universidad Javeriana

Hospital Universitario San Ignacio

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADOS

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

2014

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

AUTORES

Edna Salazar Ibarra

José Daniel Toledo Arenas

Martha Patricia Rodríguez Sánchez

Juan David García

Jesús Oswaldo Sánchez Castillo

Diana Melissa Lemus Rojas

Diego Mauricio Guerrero Páez

Paola Garcia

Juan Pablo Cordoba

Camilo Gonzalez

Trabajo de grado para optar

el título de Epidemiología Clínica

Asesor epidemiológico

José Daniel Toledo Arenas

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADOS

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

2014

Nota de Salvedad

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A Edward Andrés Cáceres, porque su amistad es uno de los tesoros más valiosos que tengo en este momento de mi vida, por su apoyo incondicional para realizar este proyecto.

A María Isabel Rizo por su compañía, amistad y respaldo durante el estudio de este posgrado.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	8
1. Introducción	11
2. Justificación	12
3. Marco Teórico y estado del arte	13
4. Pregunta de investigación	20
5. Objetivos	21
6. Aspectos metodológicos	22
6.1 Tipo de estudio	22
6.2 Población de referencia y muestra	22
6.3 Criterios de inclusión y exclusión	22
6.4 Variables	22
6.5 Técnica de recolección de la información	24
7. Materiales y métodos	25
8. Resultados.....	26
9. Discusión	35
10. Aspectos éticos	37
11. Conclusiones	38
12. Bibliografía	39

Resumen

Palabras clave : Cisplatin, Renal insufficiency, Toxicity, Neoplasms, Drug Therapy

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.

1. 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 predominante 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.

2. Justificación

El cisplatino es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado en el mundo desde su aprobación por la FDA desde 1978, para el tratamiento de primera línea de diferentes tipos de neoplasias dentro de las que se incluyen carcinomas de cabeza y cuello, vejiga, próstata, linfoma, ovario, pulmón y tracto gastrointestinal. Desde su inclusión como agente quimioterapéutico específico, se ha documentado la incidencia de alteración de la función renal en pacientes sometidos a tratamiento oncológico con base a platino.¹ Particularmente, se ha descrito la inducción de nefrotoxicidad, mediada por una lesión directa en la celular tubular renal. Así mismo, la mediación de mecanismos moleculares, inflamatorios e inmunológicos que conllevan a lesión directa sobre el epitelio renal, los cuales debido a su mayor conocimiento fisiopatológico en la últimas décadas cada vez cobran mayor importancia en la práctica clínica y en la actualidad son motivo de investigación en busca de disminuir la morbilidad y mortalidad en el paciente oncológico debido a la injuria renal aguda, o en casos más severos a la presencia de enfermedad renal crónica. Es de interés documentar la frecuencia de alteración de la filtración glomerular en pacientes que han recibido cisplatino para el manejo de diferentes enfermedades oncológicas en el Hospital Universitario San Ignacio con el fin de obtener datos locales de la presentación del efecto adverso, además de actualizar los datos existentes en la literatura y por último evaluar el comportamiento de las mediciones de la función renal que están avaladas actualmente al aplicarlas en este tipo de pacientes.

3. Marco teorico y estado del arte

3.1 Generalidades

El cisplatino o (Cis- Diaminodicloroplatino) es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado en el mundo para el tratamiento de tumores malignos de Cabeza y Cuello, Vejiga, Ovario, Cérvix, Pulmón, Tracto Gastrointestinal ² Fue descubierto por M, Peyrone en 1845, conocido como Sal de Peyrone, casi un siglo después el físico y biólogo Barnett Rosemberg, descubre el efecto de la electrolisis de un electrodo de platino, al producir cis - platino, una sustancia que inhibía la división celular de la *Escherichia Coli*, con base a estas observaciones, se llevó a cabo el desarrollo de investigaciones ulteriores fundamentadas en la actividad citostática, en el tratamiento de tumores como Leucemia y Sarcomas en ratones. ³

Se ha documentado su alta efectividad antitumoral, sin embargo su uso es limitado, dado su inherente producción de toxicidad en varios tejidos, especialmente riñón, tracto gastrointestinal y médula ósea ⁴. En este documento se revisarán los principales mecanismos fisiopatológicos de la producción de nefrotoxicidad por este agente quimioterapéutico.

El Cisplatino, en la actualidad constituye en conjunto con otros agentes quimioterapéuticos, el tratamiento de primera línea para varios tumores. Es un agente de uso casi exclusivo por vía intravenosa (en el tratamiento de algunos canceres de cérvix, se han diseñado protocolos de aplicación intraperitoneal), el cual al ingresar a la circulación sistémica se une a las proteínas plasmáticas, en especial por la cisteína.

El cisplatino ejerce su actividad antineoplásica cuando tiene la configuración “Cis”, una molécula sin carga ($\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$), la cual ingresa a la célula tumoral por difusión a través de su membrana celular; logrando una rápida y relativamente alta concentración después de lo cual se llevan a cabo una serie de procesos intracitoplasmáticos, como el cambio de un átomo de Cl^- de la molécula de cisplatino por una molécula de agua (H_2O), aumentando así la concentración de Cl^- extracelular, resultando de esta forma la producción de complejos de platino cargados positivamente, que son altamente tóxicos para las células. ⁴ ($\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})(\text{NH}_3)_2\text{Cl}^+$).

La molécula de cisplatino se une al ADN por medio del nitrógeno en la posición 7 de la Guanina; realizando enlaces cruzados a nivel de la doble hélice, inhibiendo la síntesis de ADN, síntesis de proteínas y ARN (los dos últimos se inhiben en menor grado). El cisplatino también tiene propiedades inmunosupresoras, radio sensibilizantes y antimicrobianas. ⁵

3.2 Mecanismos moleculares y celulares, responsables de la inducción de nefrotoxicidad por cisplatino.

El mecanismo de captación intracelular del cisplatino, se produce principalmente a través del transporte celular intracitoplasmático.

A nivel renal, el cisplatino es transportado al interior de las células del túbulo contorneado proximal por medio de difusión pasiva, también se ha descrito su ingreso a través de un transportador (OCT-2). Al interior de la célula, dado que la concentración intracelular de Cl^- es menor a la del medio extracelular, la molécula de cisplatino en su forma activada, requiere intercambiar un átomo de Cl^- por una molécula de H_2O , para lograr de esta forma evitar ser expulsado de la célula, incorporarse al ADN y de así producir los efectos tóxicos.

La concentración de cisplatino en las células epiteliales tubulares proximales alcanza 5 veces la concentración plasmática.

El transportador de cationes orgánicos (OCT 2) es el transportador crítico para que se produzca la absorción de cisplatino, en los túbulos proximales en animales y seres humanos, este transporte es poli específico, electrogénico, bidireccional y no se afecta por características químicas del ambiente como el pH o las concentraciones de cationes.

Se han identificado tres isoformas de la OCT en los seres humanos; OCT2 es la principal isoforma expresada en el riñón, OCT1 a nivel hepático, OCT3 en otros tejidos humanos especialmente en la placenta. El cisplatino no se transporta a través OCT1 humana, lo cual expresa su toxicidad específica a nivel renal ⁶ La cimetidina, es un catión orgánico que compite por el transporte a través de la OCT-2, lo cual ha mostrado experimentalmente reducir la toxicidad renal del cisplatino, reduciendo la necrosis de las células tubulares y evitando la apoptosis celular.

Esta acumulación desproporcionada de cisplatino en las células tubulares renales contribuye de forma inevitable a la nefrotoxicidad inducida por este agente citostático, produciendo subsecuentemente un espectro de lesiones celulares que van desde cambios mínimos subletales como disfunción de bombas, pérdida de la producción energética de la célula y por último necrosis y apoptosis. ^{1,6}

El cisplatino se acumula por la zona peri tubular, tanto en la nefrona proximal como la distal, sin embargo se ha documentado que el segmento S3 del túbulo proximal *in vitro* es el sitio de la nefrona donde hay mayor concentración de cisplatino, seguido por el segmento S1 en el túbulo proximal. ^{6,7}

Este mecanismo celular de nefrotoxicidad del cisplatino está en relación con la disfunción mitocondrial, siendo éstas organelas el sitio primario de acción y en donde se produce

mayor acumulación del fármaco. El DNA mitocondrial dañado, produce apoptosis de éstas organelas, al interferir de forma directa con la fosforilación oxidativa y la consecuente generación de ATP, afectando la síntesis de proteínas de la membrana interna, de sub unidades citocromo- oxidasa y de las ATPasas, y por consiguiente las bombas de Na^+ y Ca^{++} ⁸ con lo que se puede observar *in vitro* una caída importante del ATP intracelular tras seis horas, con un descenso importante del potasio intracelular, sin embargo los valores de éste pueden volver a la normalidad 18 horas después de la injuria ⁹

El cisplatino puede dañar los complejos I, II, III, y IV de la cadena de electrones de la mitocondria aumentando la producción de aniones superóxido en los complejos I, II, y III, los cuales originan radicales hidroxilo, reacción catalizada por Fe^{2+} (reacción de Fenton).¹⁰,

¹¹ El daño oxidativo inducido por cisplatino se ha asociado con agotamiento de la producción energética y también de alteración del sistema de defensa antioxidante enzimático (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión transferasa y glutatión reductasa), lo cual se ha documentado en los riñones de ratas.^{12,13}

Además, el cisplatino está relacionado con la lipoperoxidación, la oxidación de cardiolipina, la oxidación de la proteína sulfi hidrilo, lo que implica que el aumento de los niveles de éstas proteínas carboniladas, disminuye la acción de la aconitasa y del citocromo C aumentando la actividad de las caspasas 8 y 9, lo cual también se asocia con la nefrotoxicidad inducida por éste agente. ¹⁴

3.4 Mecanismo inflamatorio relacionado con la inducción de la nefrotoxicidad por cisplatino

Los eventos inflamatorios inducidos por el cisplatino en los riñones, se pueden atribuir principalmente a un aumento en la expresión del TNF- α ¹⁵, una citoquina relacionada con la

inflamación y autoinmunidad. La señalización TNF- α /TNFR ha sido implicada en dos vías diferentes durante la nefrotoxicidad por cisplatino a saber, la primera vía extrínseca a través de la activación de la caspasa-8 y la segunda, es la respuesta inflamatoria mediada por el TNF- α , el cual activa las otras citoquinas pro inflamatorias como la IL-6 y el IFN- γ , los cuales promueven la diferenciación, maduración y activación de neutrófilos, células T y otros componentes de la respuesta inflamatoria, ocasionando amplificación de ésta favoreciendo más lesión renal,¹⁶ por aumento de la expresión del factor nuclear KB (NF- κ B), que a su vez induce la producción de citoquinas pro-inflamatorias, como el TNF- α .

El stress oxidativo generado por esta respuesta inflamatoria, conlleva a daño directo sobre los lípidos y proteínas tisulares, por medio de la fosforilación de p38 MAPK, que media la síntesis de TNF- α .¹⁷ En estudios in vitro, se ha documentado que la dimetiltiourea, un eliminador de radicales hidroxilo, previene la activación de p38 MAPK, llevando a disminución de la producción de TNF- α , protegiendo el tejido renal contra la lesión renal inducida por cisplatino.¹⁸

3.5 Principales manifestaciones clínicas

La lesión renal inducida por cisplatino como se comentó previamente, conlleva consigo un mecanismo fisiopatológico mediado molecular, celular e inmunológicamente, el cual es indispensable conocer frente a los cambios en la función renal que se pueden desencadenar tras la exposición a éste fármaco.

La injuria renal aguda, se presenta entre un 20 a 30% de los pacientes expuestos a cisplatino^{19,20}

La aparición de la injuria renal comienza varios días después de la administración de cisplatino, caracterizándose por aumento del nitrógeno ureico y la creatinina sérica. La producción de orina generalmente se conserva (injuria renal no oligúrica); si se realiza un estudio citoquímico de orina éste mostrará cambios incipientes y transitorios del trastorno subyacente dentro de los que se encuentran escasa glucosuria y proteinuria, indicativos de disfunción tubular proximal.

La hipomagnesemia, se presenta entre un 44-100% de los pacientes ²¹ y es el trastorno más común particularmente después de dosis repetidas de cisplatino, incluso en ausencia de una caída en la tasa de filtración glomerular. La recuperación de la función renal por lo general se produce en un período de 2-4 semanas, aunque podría ser mayor o incluso no presentarse recuperación de la función renal, conllevando a enfermedad renal crónica, debida a nefrotoxicidad progresiva, permanente e irreversible. ²² No contamos con datos suficientes para establecer el porcentaje de pacientes que presentan ERC con el uso de cisplatino.

Se han identificado diversos factores de riesgo para la nefrotoxicidad cisplatino, dentro de los que se encuentra la dosis acumulativa y la frecuencia de la administración de cisplatino. La concentración plasmática pico de platino libre, se ha correlacionado con nefrotoxicidad. Algunos estudios han sugerido que la tasa de filtración glomerular y las concentraciones plasmáticas de magnesio disminuyen después de dosis más altas de 100 mg/m² SC, manteniéndose éstas variables sin cambios cuando las dosis no superaban los 20 mg/m² SC.

²³

Al parecer existe mayor riesgo de nefrotoxicidad el sexo femenino, la edad avanzada, el tabaquismo y la hipoalbuminemia ²⁴ En general, la disfunción renal preexistente aumenta el

riesgo de lesión renal aguda. En el caso específico de cisplatino hay pocos datos sobre la incidencia de nefrotoxicidad en poblaciones con enfermedad renal crónica, ya que muchos ensayos excluyen aquellos pacientes con insuficiencia renal. La diabetes reduce el riesgo de nefrotoxicidad por cisplatino en modelos animales, pero los estudios clínicos no han encontrado ningún efecto de la diabetes sobre la nefrotoxicidad en los seres humanos. Los pacientes con un determinado polimorfismo en el gen OCT2, que regula el transporte de platino en las células renales, pueden tener un menor riesgo de nefrotoxicidad.²⁵

Las dosis de cisplatino son variables, dependiendo del protocolo y del tipo de neoplasia a tratar, oscilando desde 20 a 120 mg/m². Así mismo, dentro de la planeación del protocolo específico se deben tener en cuenta otros agentes nefrotóxicos. Se recomienda como medida general, la administración de hidratación parenteral previo al inicio de la infusión de cisplatino; en la literatura mundial se han descrito dosis de cristaloides variables, sin embargo la recomendación general es mantener al paciente euvolémico, mediante la administración unas horas previas de soluciones isotónicas, dentro de las que se prefiere la SSN 0.9%, a una dosis de 100cc/hora.^{19, 26}

Se han descrito otras medidas para prevenir la nefrotoxicidad, como la administración concomitante de bolos de solución hipertónica (SSN 3%), junto a las soluciones isotónicas, administración de bolos de furosemida, incluso la administración de manitol.^{26,27} Algunos regímenes de aplicación recomiendan debido a las alteraciones electrolíticas ya descritas, la administración concomitante del agente quimioterapéutico con mezcla de electrolitos, como sulfato de magnesio y potasio.²⁸

4. Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de alteración de la filtración glomerular en pacientes con patología neoplásica que reciben cisplatino en el centro de oncología del Hospital Universitario San Ignacio en el periodo de 2008 a 2012?

5. Objetivos

5.1 Objetivo Principal

Determinar cuál es la frecuencia de alteración de la filtración glomerular calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault medida a 6 meses posteriores a la exposición a cisplatino en un grupo de pacientes con enfermedades neoplásicas que recibieron cisplatino como primera línea de quimioterapia, en el Centro Javeriano de Oncología del Hospital Universitario San Ignacio.

1.2 Objetivos Secundarios

1. Describir las características demográficas de los pacientes expuestos a cisplatino para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, en el Centro Javeriano de Oncología.
2. Determinar la asociación de la dosis de cisplatino usada con la presentación y severidad de la alteración de la función renal.
3. Establecer el número de dosis promedio de cisplatino que reciben los pacientes dentro del mismo periodo.

1.3 Propósito del estudio:

Los resultados del estudio permitan plantear nuevas hipótesis para realización de nuevos estudios a futuro.

6. Aspectos metodológicos

6.1 Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de corte transversal.

6.2 Población de referencia y muestra

Universo: Pacientes con patología neoplásica

Población blanco: Pacientes con patología neoplásica, sometidos a quimioterapia con cisplatino.

Población estudio: Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con cisplatino en el Hospital Universitario San Ignacio en el periodo comprendido entre el año 2008 y 2012.

6.3 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de patología oncológica que recibieron mono quimioterapia 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.
- Pacientes con reportes paraclínicos antes de recibir el esquema quimioterapéutico y 6 meses después, durante el seguimiento, que permitan evaluación de la función renal previo al inicio de agentes quimioterapéuticos.

6.4 Criterios de exclusión

- Pacientes que recibieron quimioterapia nefrotóxica antes de ingresar al estudio.
(Etoposido).
- No disponibilidad de datos para incluir en el estudio.

6.5 Variables

Tabla 1. Variables

Variables	Definición Conceptual	Escala operacional	Relación	Escala de medición
Identificación	Número de identificación personal	Número historia clínica	Independiente	Nominal
Edad	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo	Años	independiente	Ordinal
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	- Masculino - Femenino	Independiente	Ordinal
Peso	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto	Kilogramos	Independiente	Razón
Talla	Estatura de las personas	Metros	Independiente	Razón
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la talla	Kg/m ²	Independiente	Razón
Diagnóstico	Calificación que se le da a una enfermedad.	Neoplasia confirmación histopatológico	Independiente	Nominal

Creatinina inicial		Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos	Valor laboratorio	Independiente	Razón
Tasa de filtración glomerular inicio	de	Es el volumen filtrado por el riñon por unidad de tiempo	Medida por Crokoft G - Mayor 60 ml/min - Menor 60 mil/min	independiente	Razón
Variables		Definición Conceptual	Escala operacional	Relación	Escala de medición
Creatinina 6 meses	6	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos.	Valor laboratorio	Dependiente	Razón
Tasa de filtración glomerular 6 meses	de 6	Es el volumen filtrado por el riñon por unidad de tiempo	Medida por Cokroft G. - Mayor 60 ml /min - Menor 60 ml /min	Dependiente	Razón
Dosis administrados		Cantidad de medicamento suministrado al paciente	Total dosis administrada en mg	Independiente	Razón

6.6 Técnica de Recolección de la Información

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

7. Materiales y métodos

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 información se consignó en una base de datos realizada en Excel. Las variables estudiadas fueron edad, sexo, peso, talla, superficie corporal total, índice de masa corporal, tipo de tumor, creatinina sérica y peso tomados al inicio y a los 6 meses.

Con dicha información se realizó el cálculo de la filtración glomerular medida por ecuación de Cockcroft Gault. Se determinó utilizar este método con base en las recomendaciones de las guías “European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care”³⁰, de esta manera mejorar la validez externa del estudio, al ser este posiblemente comparado en el futuro contra posibles estudios secundarios, adicionalmente como fortaleza de esta, se considera que al utilizar el peso teniendo en cuenta que este puede cambiar constantemente en los pacientes con cáncer, se tendrá una medición más fidedigna del estado de filtración glomerular de los pacientes. La alteración de la filtración glomerular se definió como una caída de la filtración 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.

8. Resultados

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.

8.1 Características demográficas de la población estudio

Las características demográficas de la población se describen en la tabla 1, a continuación se realiza una descripción de las variables cualitativas nominales

- Sexo

De los setenta y dos pacientes que se recolectaron para el estudio, treinta y tres fueron mujeres y treinta y nueve hombres, correspondiendo a cincuenta y cuatro y cuarenta y seis por ciento del total, respectivamente (Figura 1)

Figura 1. Sexo

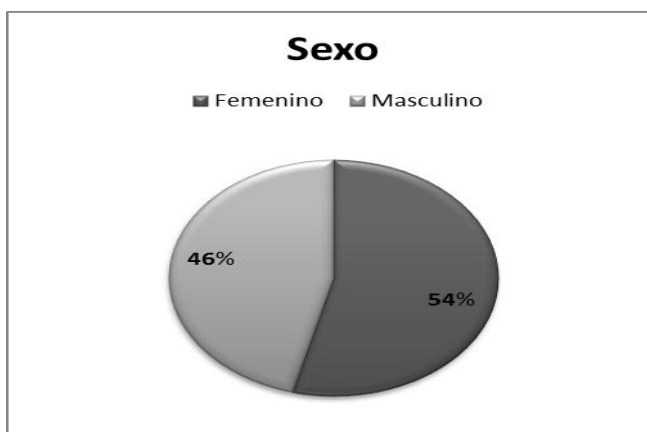


Tabla 2. Características demográficas de los pacientes sometidos a cisplatino en Centro Javeriano de Oncología

Características	Número pacientes	Media % Mediana	P(Sw)	Desviación Estándar	Valor máximo	Valor mínimo
Total	72					
Edad (años)						
- Mediana		54.5 años	0.01550	13.88466	51	75
Sexo						
- Hombres	33					
- Mujeres	39					
Localización tumor						
- 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				
IMC						
- Media		24.5	0.27977	3.417971	17.2248	31.3469
Talla (metros)						
- Media		1.62	0.08049	0.81	1,46	1,87
Peso inicial (Kg)						
- Media		65.02	11.06843	11.06843	43	96
Peso 6 meses (Kg)						
- Media		62.9	12.0486	12.0486	30.95	100
Características	Número pacientes	Media Mediana	P(Sw)	Desviación Estándar	Valor máximo	Valor mínimo

Creatinina Inicial (gr/dl)					
Mediana	0.775	0.00624	0.1908538	0.49	1.38
Creatinina 6 meses (gr/dl)					
Mediana	0.875	0.00000	0.4515184	0.53	4
Crockcroft inicial (ml/min)					
Mediana	85.28	0.00029	31.95246	45.8333	193.7811
Crockcroft 6 meses (ml/min)					
Mediana	76.05	0.00295	29.09275	20.85417	170.7375
Dosis ciclo cisplatino (mg)					
Mediana	60	0.00000	60.82164	30	450
Ciclos					
Mediana	4	0.0000	4.892247	2	25
Dosis total cisplatino (mg)					
Mediana	560	0.00003	373.0657	119	1746

- Diagnóstico

Las neoplasias gastrointestinales (Cáncer gástrico, colon, ano y esófago), mediastinales, hematológicas (Linfoma), mama, pulmonar, ginecológicas (Cáncer de ovario, endometrio, vulva, y de cérvix), urológicas (Cáncer de vejiga, testicular y de próstata), cabeza y cuello (Lengua, amígdala, laringe,

Figura 2. Edad pacientes sometidos a cisplatino en Centro Javeriano de Oncología

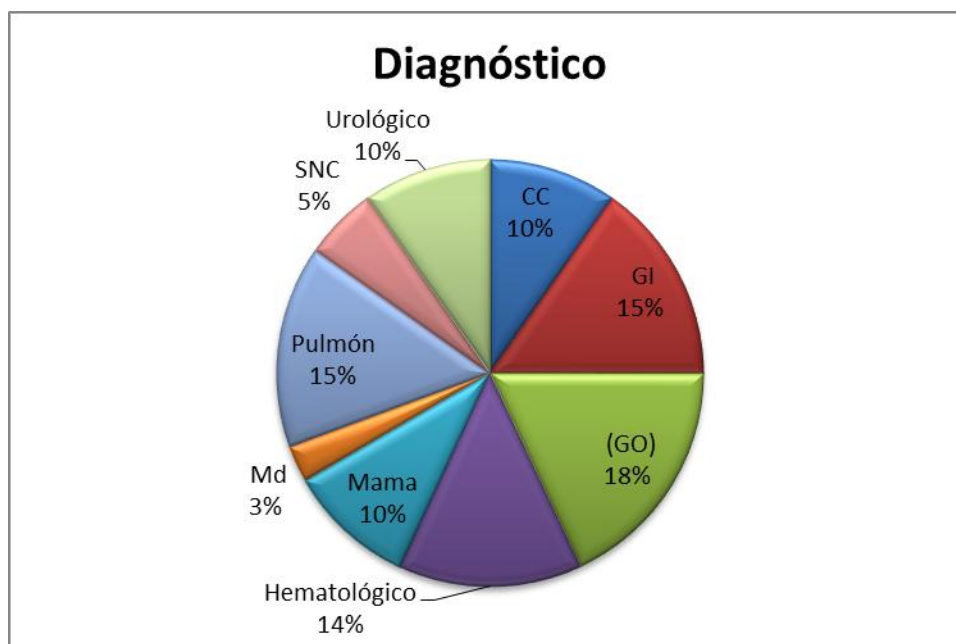


Tabla 3. Diagnóstico pacientes sometidos a cisplatino en Centro Javeriano de Oncología

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Cabeza y Cuello (CC)	7	9.72
Gastrointestinal (GI)	11	15.28
Ginecológico (GO)	13	18
Hematológico	10	13.89
Mama	7	9.72
Mediastino (Md)	2	2.78
Pulmón	11	15.28
Sistema Nervioso central (SNC)	4	5.56
Urológico	7	9.72

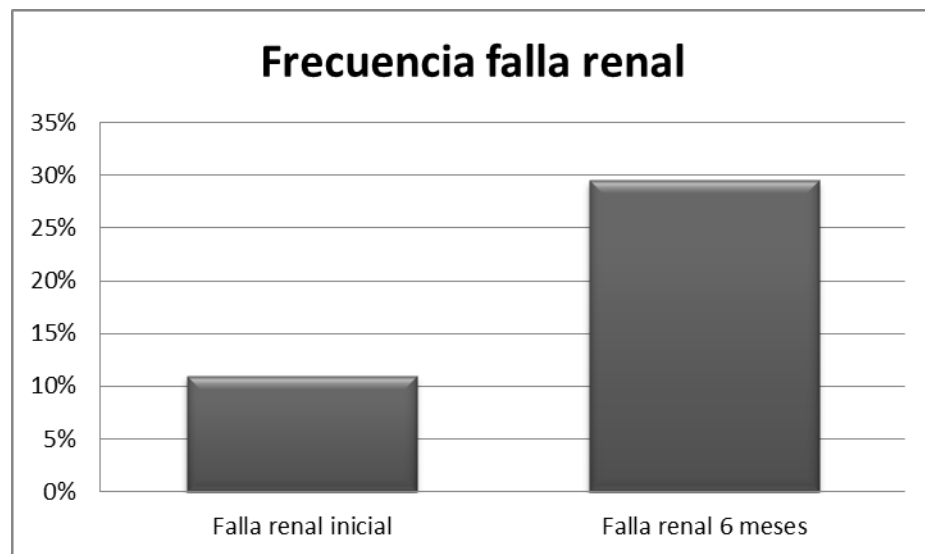
tiroides, glotis, aurícula), Sistema Nervioso central (Gliastoma multiforme, meduloblastoma, estesioneuroblastoma), fueron las patologías oncológicas, que en el Centro Javeriano de Oncología, fueron manejadas con cisplatino en el periodo de dos mil

ocho a dos mil doce, en la figura 1 y tabla 3, se muestran los resultados de los hallazgos en la población de estudio, se encontró que el diagnóstico más frecuente fue cáncer de pulmón, el menos frecuente el de mediastino.

8.2 Frecuencia de falla renal en los pacientes que usaron cisplatino

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 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 tabla 5.

Figura 3. Frecuencia de falla renal en pacientes sometidos a cisplatino en Centro Javeriano de Oncología



8.3 Normalidad de las variables

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 4.

Tabla 4. Shapiro-Wilk W

Variable	W	V	Z	Prob>z
Edad	0.95725	2.692	2.157	0.01550
Talla	1.402	1.903	0.96978	0.08049
IMC	0.97924	1.307	0.584	0.27977
Peso inicial	0.97665	1.470	0.840	0.20058
Creatinina inicial	0.95000	3.149	2.499	0.00624
Peso 6 meses	0.98147	1.167	0.337	0.36812
Creatinina 6 meses	0.55779	27.849	7.246	0.00000
Cokroft inicial	0.92283	4.860	3.444	0.00029
Cokroft 6 meses	0.94381	3.539	2.753	0.00295
Dosis por ciclo	0.78063	13.816	5.719	0.00000
Dosis total	0.90049	6.267	3.997	0.00003

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.

Tabla 5. Test de proporción de varianzas

Variable	Total	Media	Error Estandar	Desviación estándar	Intervalo de confianza (95%)	
LnCockcroft Inicial	72	4.476922	0.0382713	0.3247425	4.400611	4.553233
LnCockcroft 6 meses	72	4.311769	.0434437	0.3686318	4.225145	4.398393
		Ha: ratio < 1	Ha: ratio != 1	Ha: ratio > 1		
		Pr(F < f) = 0.1439	2*Pr(F < f) = 0.2878	Pr(F > f) = 0.8561		

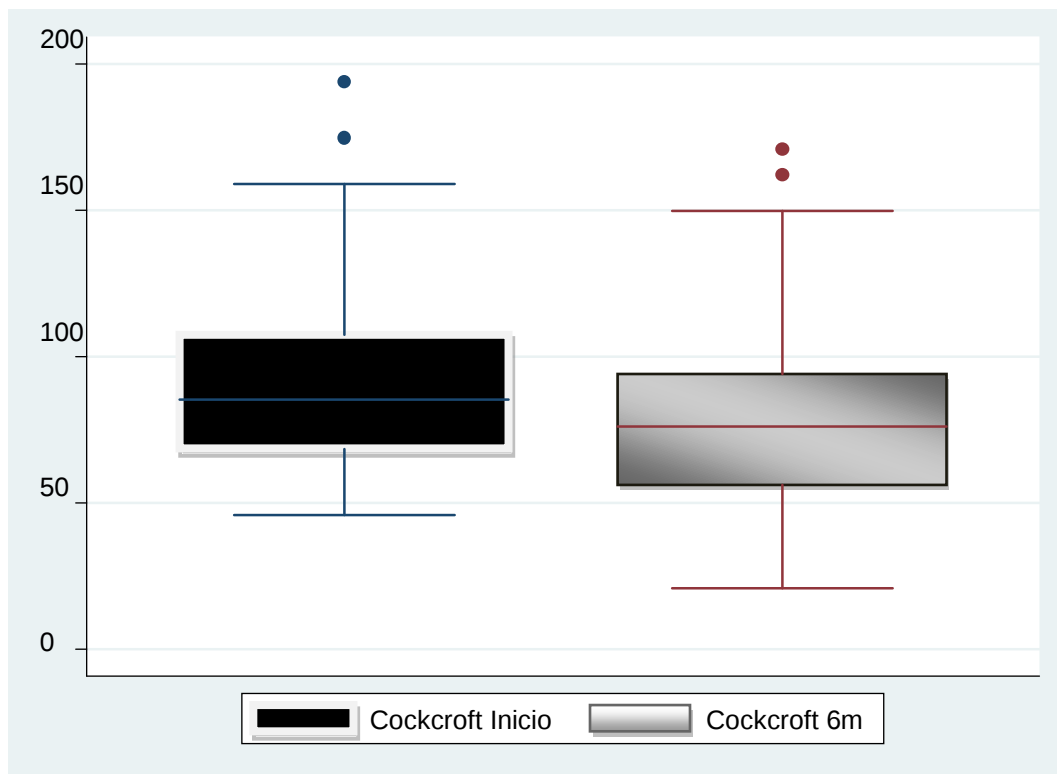
Tabla 6. T student para comparación de medias

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
LnCockcroft 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	

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.

Estos hallazgos se muestran en la figura 4.

Figura 4. Diferencia Cockcrof inicial y Cockcroft 6 meses



Se analizaron las variables tasa de Cockcrofth 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

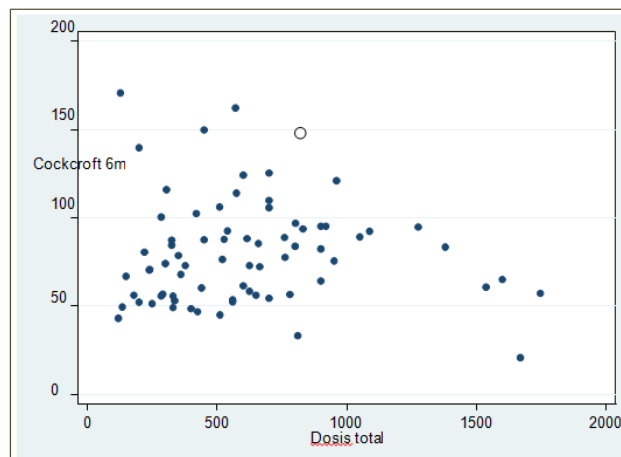
Tabla 7. T Student diferencia de medias

Grupo	Número	Media	Error estándar	Desviación estándar	Intervalo de confianza	
0	51	4.313909	0.509719	0.364012	4.211529	4.416289
1	21	4.289036	0.870979	0.3991326	4.107353	4.470719
Combined	72	4.306654	0.0438302	0.3719112	4.21926	4.394049
P: 0.3993						

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

Figura 5. Gráfica de dispersión Cockcroft 6 meses y dosis total cisplatino



9. 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.

10. 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.

11. Aspectos éticos

El estudio realizado tiene como fundamento los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial, además, se tomaron como guía los lineamientos establecidos en la Resolución 8430 de Ministerio de Salud de Colombia, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud del Ministerio de Salud Pública; teniendo en cuenta lo enunciado en el artículo 11 de dicha resolución el estudio se clasifica como una Investigación de bajo riesgo por tratarse de un estudio observacional, sin requerimiento de consentimiento informado, garantizando la confidencialidad de los datos de los participantes en el estudio. La información será estrictamente confidencial y una vez se recolecten los datos serán conservados por el investigador principal.

El protocolo fue aprobado por el comité de investigaciones y ética de la Pontificia Universidad Javeriana.

12. Referencias bibliograficas

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 cisplatininduced 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 cisdichlorodiammine 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

