

11237
68



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

"VALOR PREDICTIVO DE LA CREATININA URINARIA COMO INDICE DE FALLA RENAL EN PACIENTES CON TUMORES SOLIDOS, TRATADOS CON CISPLATINO, EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D., EN UN PERIODO DE 30 AÑOS."

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

P E D I A T R I A M E D I C A

P R E S E N T A :

DRA. JACQUELINE CARRION FLORES

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TUTOR: DRA. ANA ESPERANZA AYON CARDENAS

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

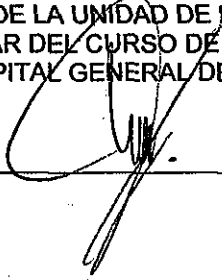
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

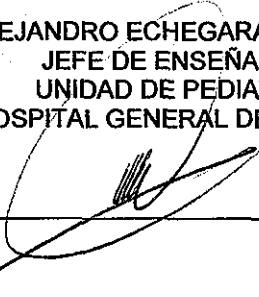
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“ VALOR PREDICTIVO DE LA CREATININA URINARIA
COMO ÍNDICE DE FALLA RENAL EN PACIENTES CON
TUMORES SÓLIDOS, TRATADOS CON CISPLATINO, EN
EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA EN LA UNIDAD DE
PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.,
EN UN PERIODO DE 30 AÑOS “.**

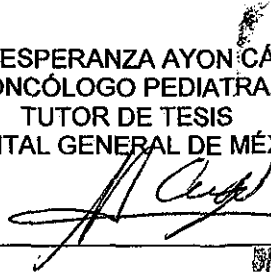
DR. FRANCISCO MEJÍA COVARRUBIAS
JEFE DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



DR. ALEJANDRO ECHEGARAY DEL VILLAR
JEFE DE ENSEÑANZA
UNIDAD DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



DRA. ANA ESPERANZA AYON CÁRDENAS
ONCÓLOGO PEDIATRA
TUTOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO





SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Índice General

Antecedentes	2
Introducción	5
Justificación	9
Objetivos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Planteamiento del problema	11
Material y métodos	11
Diseño de estudio	12
Criterios de inclusión	12
Criterios de exclusión	12
Marco teórico	13
Genética de la oncogénesis	17
Citogenética del cáncer	18
Las bases del diagnóstico	19
Resultados	33
Conclusiones	41
Bibliografía	43

ANTECEDENTES

Para la interpretación y evaluación apropiadas de los resultados de los estudios de función renal es esencial una correcta comprensión del concepto de aclaramiento renal. El aclaramiento renal ha sido definido como el volumen de plasma, expresado en mililitros, depurado de una determinada sustancia en su paso a través de los riñones en una unidad de tiempo (habitualmente 1 minuto). La función de los riñones en general, y de su unidad fisiológica en particular, la nefrona, puede ser dividida en los dos procesos principales de filtración glomerular y transporte tubular.

Homer Smith fue el primero en proponer que una sustancia, para ser aceptada como válida para la medición de la FGR (Filtración glomerular renal), debe cumplir los siguientes requisitos: ser metabólicamente inerte y no tóxica, no tener efecto alguno sobre la función renal, y tras ser filtrada libremente por el glomérulo, que no sea absorbida ni secretada por los túbulos renales.

Además su tasa de aclaramiento no debe ser afectada por ninguna otra sustancia, debe permanecer constante a pesar de las variaciones en los niveles plasmáticos y en el flujo urinario y ha de ser posible medir su concentración en plasma y orina por métodos de laboratorio sencillos, seguros y precisos.

El aclaramiento de la inulina, polisacárido de peso molecular de aproximadamente 5.000, cumple con todos estos requisitos y es pues, el método

estándar para la medición de la FGR. Sin embargo la inulina no está en concentración endógena en el cuerpo.

Los estudios de aclaramiento renal de inulina requieren la administración intravenosa de una dosis inicial seguida de una infusión continua, con objeto de mantener constante la concentración plasmática de inulina durante la determinación de FGR.

Este procedimiento debe ser realizado por personal técnico especializado; requiere que las muestras de orina y sangre sean recogidas a intervalos constantes y bien cronometrados, que la vejiga esté vacía al inicio y al final de cada período de aclaración y que las muestras recogidas sean procesadas químicamente con el fin de obtener valores para el cálculo de aclaramiento. Debido a estas dificultades, se han buscado métodos alternativos más simples para la medición de la FGR.

El conocimiento de que la creatinina se concentra en la orina más que la mayoría de las otras sustancias endógenas eliminadas por los riñones condujo al uso de la creatinina como una prueba de función renal.

Se han empleado tres métodos para la determinación de la creatinina en sangre, plasma, suero y orina. El primer método, basado en la reacción de Jaffe, mide, además de los verdaderos cromógenos creatinínicos, otros que no aparecen en la orina, puesto que no son filtrados por el glomérulo. Los cromógenos no creatinínicos son la acetona, los ácidos pirúvico y ascórbico, proteínas, barbitúricos, la fenosulfonftaleína, la sulfobromoftaleína sódica y otras sustancias desconocidas.

Otro método para la determinación de la creatinina está basado en la reacción de Folin-Wu y mide sólo verdaderos cromógenos creatinínicos. El método

de la reacción de Jaffe se ha adaptado a un analizador químico automático (Technicon AutoAnalyser).

De los tres métodos el autoanalizador muestra una mejor correlación con el aclaramiento de inulina. Mediciones simultáneas de aclaramiento de inulina, aclaramiento de verdadera creatinina y aclaramiento de creatinina por el autoanalizador demostraron que a niveles normales de FGR, el aclaramiento de verdadera creatinina sobreestimó la FGR en una media del 46 por ciento, y el aclaramiento de creatinina por el autoanalizador en una media del 8 por ciento.

Cuando hay una reducción de moderada a significativa en la función renal, la relación de aclaramientos de creatinina/inulina (medidos por el autoanalizador) aumenta, y esto puede ser por dos factores: primero a medida que se eleva la concentración plasmática de creatinina es estimulada su secreción tubular, y segundo, a estos niveles de disfunción renal, la concentración plasmática de verdadera creatinina se incrementa en mayor proporción que los cromógenos plasmáticos no creatinínicos.

A una FGR inferior a 20 ml/min, como se alcanza la tasa de secreción máxima de creatinina, el aclaramiento de ésta disminuye con respecto al aclaramiento de inulina.

INTRODUCCIÓN

La creatinina es un aminoácido, producto del metabolismo proteico, que deriva de la creatina. Los principales lugares de síntesis de creatina son el hígado, el páncreas y el riñón; pero la mayor parte de creatina está contenida en el músculo, donde se almacena en forma de creatina y fosfocreatina antes de ser metabolizada y liberada a la circulación como creatinina, que después es excretada en la orina.

La creatinina está por este motivo en concentración endógena en el cuerpo y no necesita ser infundida para los estudios de función renal.

Suelen seguirse dos procedimientos principales para la medición del aclaramiento de la creatinina: la orina puede ser coleccionada en un período de 1 ó 2 horas (aclaramiento de creatinina corto) o durante un período de 24 horas (aclaramiento de creatinina largo). Las muestras de sangre suelen extraerse al inicio y al final del estudio para determinar la creatinina plasmática.

El aclaramiento de creatinina largo se ha considerado un índice más fisiológico de la función renal, debido a que factores que se sabe influyen en la FGR (P. Ej. La actividad física, los efectos de fármacos y medicaciones, la tensión emocional, la ingesta dietética y los cambios en la presión intraabdominal y venosa) están incluidos en la determinación del aclaramiento. No obstante, es muy difícil obtener una recolección completa de la orina de 24 horas.

Los siguientes errores, que invalidan la prueba, se han anotado en el curso de una recolección de orina de 24 horas: el primer vaciamiento, en lugar de ser desechado, puede ser incluido en la recolección, una o más muestras pueden perderse por olvido o porque el paciente orine en el retrete en el curso de la

defecación; el paciente puede entregar una muestra de cada vaciamiento al final del estudio en vez de almacenar toda la orina; el recipiente de orina puede llenarse antes de finalizar el estudio, pudiendo ser desechados los vaciamentos posteriores, o que la última muestra, en lugar de ser añadida a la recolección, sea desechada.

Las ventajas del aclaramiento de creatinina corto son que el estudio puede realizarse bajo un buen control técnico y que puede obtenerse con éxito en un período de tiempo una recolección completa de la orina.

La concentración plasmática y la excreción urinaria de creatinina pueden verse significativamente afectadas por el contenido de creatina y creatinina de la dieta. La administración de una dieta exenta de creatina y creatinina, causa una disminución paralela en la concentración plasmática y en la excreción urinaria de creatinina, aunque no cambia el aclaramiento de creatinina endógena. La carne cruda es rica en creatina y tiene poca creatinina, pero el contenido de creatinina aumenta progresivamente con la temperatura cuando la carne es sometida al calor. La carne en conserva también tiene grandes cantidades de creatinina, pues la creatina es convertida en creatinina en el proceso de esterilización térmica.

La validez de la creatinina como prueba de función renal está basada en el supuesto de que, en un individuo normal en condiciones estables, como la creatinina es liberada de los depósitos musculares a un ritmo constante durante todo el día, su acumulación en el cuerpo es prevenida por un mecanismo de excreción renal.

La concentración plasmática de creatinina, por tanto, debe mantenerse a niveles normales y constantes en un individuo con una función renal normal, pues la carga filtrada y la excreción urinaria de creatinina equivalen a la cantidad de creatinina liberada por el músculo.

Si la creatinina es excretada exclusivamente por los riñones por un proceso de filtración glomerular, se esperará que una reducción del 50 por ciento en la función renal en una persona con una concentración plasmática de creatinina previamente normal (1 mg/dl), en presencia de una liberación de creatinina por el músculo no alterada, cause una acumulación de creatinina en el cuerpo y un incremento en la concentración plasmática a 2 mg/dl. Cuando se alcanza este nuevo estado de equilibrio, la carga filtrada y la excreción urinaria de creatinina se elevarán a niveles de control a expensas del 100 por ciento de aumento en la creatinina plasmática y equivaldrán a la cantidad liberada por el músculo.

Un deterioro ulterior de la función renal a un nivel que corresponda al 25 por ciento de la FGR normal se esperará que cause un incremento en la concentración plasmática de creatinina a un nivel de 4 mg/dl y, en estado de equilibrio, la carga filtrada y la excreción urinaria de creatinina aumentarán de nuevo a valores equivalentes a los de los testigos.

A partir de estudios farmacodinámicos del metabolismo de creatinina se ha estimado que la vida media biológica de la creatinina en un adulto joven normal es de 3.85 horas, y se espera que se prolongue a 7,7 horas con una reducción del 50 por ciento en la FGR 24 horas después del inicio de la enfermedad renal, cuando se alcanza un estado de equilibrio.

Con el progresivo deterioro de la función renal es de esperar que ocurra una prolongación de la vida media de la creatinina, que deberá ser de 38.5 y 77 horas al 10 y 5 por ciento respectivamente de la función renal restante.

Si bien la excreción urinaria de creatinina puede variar significativamente no sólo entre diferentes individuos, también en el mismo individuo de un día a otro.

Aunque se han superado en buena medida las dificultades técnicas de la determinación de creatinina, existen todavía limitaciones importantes con respecto a la validez de la creatinina para la evaluación de la FGR. Estos problemas se ejemplifican por las incertidumbres introducidas por la existencia de un mecanismo secretor en el manejo renal de la creatinina; por los efectos de diversos factores, como la dieta y el ejercicio, sobre el metabolismo de la creatinina; por los cambios en las relaciones entre creatinina plasmática verdadera-cromógenos no creatinínicos y entre aclaramientos de creatinina-inulina en la insuficiencia renal progresiva, y más significativamente por la inducción de un mecanismo extrarrenal de metabolismo y excreción de creatinina en la uremia.

--	--	--

JUSTIFICACION

En el servicio de Oncología Pediátrica, son diagnosticados y tratados pacientes con tumores sólidos. La utilización de diversos agentes quimioterapéuticos conlleva la presencia de efectos secundarios y tóxicos, como en el caso de cisplatino, metal pesado, del cual es bien conocida, la nefrotoxicidad, utilizado solo o asociado a otros agentes.

Por lo que la monitorización de la función renal antes y posterior a la administración del medicamento es fundamental. Y es de suma importancia establecer la confiabilidad de los resultados de las pruebas de función renal, para poder iniciar el tratamiento o suspenderlo por deterioro en la misma.

Dentro de las pruebas realizadas a cabo, se encuentran determinación de porcentaje de filtración glomerular, índice de filtración glomerular, determinación de creatinina urinaria, las cuales en este estudio se analizaran, para determinar si son válidas para predecir la falla renal, en pacientes tratados con cisplatino.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer el valor predictivo de la determinación de creatinina urinaria como índice de falla renal en pacientes con tumores sólidos, tratados con cisplatino, en el servicio de Oncología en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México O.D, en un período de 30 años.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- a) Conocer que tipo de tumores sólidos se presentaron, en el servicio de Oncología en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México O.D. en un período de 30 años.
- b) Edad y presentación y prevalencia por sexo.
- c) Conocer los valores de determinación de creatinina urinaria, índice de filtración glomerular, porcentaje de filtración glomerular, en los pacientes que se realizaron dichas pruebas de función renal.
- d) Conocer si alguno de los pacientes con tumores sólidos tratados con cisplatino presentaron falla renal.
- e) Conocer si la determinación de creatinina urinaria, índice de filtración glomerular y porcentaje de filtración glomerular son parámetros confiables de predicción de falla renal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se establecerá el valor predictivo de la determinación de creatinina urinaria como índice de falla renal en pacientes con tumores sólidos tratados con cisplatino del servicio de Oncología en la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, O.D.D, en un período de 30 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Expedientes clínicos del Archivo clínico de la Unidad de Pediatría, del servicio de Oncología.
- Hoja de captura de datos.
- Programa Microsoft Excel 2000 y Procesador de textos Word 2000.

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio retrospectivo, 30 años de revisión de expedientes clínicos, observacional, en pacientes con diagnóstico de tumores sólidos, longitudinal y descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expedientes clínicos de pacientes con diagnósticos de Tumores sólidos tratados con cisplatino, utilizado solo o asociado a otros quimioterapéuticos, con determinación de pruebas de función renal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de Tumores sólidos no tratados con cisplatino.
- Pacientes con diagnóstico de Tumores sólidos tratados con cisplatino, que abandonaron el tratamiento.
- Pacientes con diagnóstico de Tumores sólidos tratados con cisplatino, sin determinación de pruebas de función renal.

MARCO TEÓRICO

El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en menores de 15 años. Las neoplasias infantiles difieren de las de la vida adulta por su origen, aspecto histológico, pronóstico y respuesta al tratamiento. Las neoplasias infantiles suelen ser de origen mesenquimal o afectar a los sistemas hematopoyético y nervioso central.

Se calcula una incidencia anual de neoplasias malignas en los Estados Unidos en niños menores de 15 años es de 142 por millón de habitantes blancos y de 118 por millón de habitantes negros. La mayor incidencia de cáncer infantil se encuentra en Israel y en Nigeria y la menor, en el Japón y la India. El hepatoblastoma tiene particular prevalencia en el Extremo Oriente, el retinoblastoma en la India, el neuroblastoma en Europa Occidental, el linfoma de Burkitt en Uganda y el cloroma orbitario ,en Turquía y Uganda .También se observan diferencias raciales dentro de los Estados Unidos; el sarcoma de Ewing, el cáncer testicular y el melanoma son extraordinariamente raros en la población negra. Los tumores sólidos de origen embrionario constituyen alrededor del 40% de todas las neoplasias malignas de los niños el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el retinoblastoma, el meduloblastoma, los gliomas del sistema nervioso central y el rhabdomyosarcoma muestran mayor incidencia en niños menores de 5 años. Otros tumores, como los sarcomas óseos y la mayoría de los tumores cerebrales, a menudo se diagnostican durante la adolescencia.

Los tumores infantiles son más frecuentes en los niños que en las niñas (1.2:1), y son los linfomas los que muestran una relación varón: mujer más alta (2:1), debido en parte a su asociación con las inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X.

Dentro de la etiología se ha relacionado con factores asociados, como los prenatales, ya que la incidencia de cáncer infantil aumenta casi en un 50% cuando se ha producido exposición prenatal a la radiación diagnóstica. Existe una relación bien comprobada entre la exposición intrauterina al dietilestilbestrol (DES) durante la primera mitad del embarazo y el posterior desarrollo de adenocarcinoma de células claras de la vagina o del cérvix.

La aparente correlación entre una mayor incidencia de cáncer y la exposición intrauterina a ciertos agentes mutágenos y carcinógenos subraya la importancia de los estudios de laboratorio para detectar los efectos carcinogénicos de nuevos fármacos.

Los niños que padecen determinadas alteraciones cromosómicas o síndromes constitucionales corren mayor riesgo de desarrollar tumores malignos. Las formas genéticas de cáncer poseen en común diversas características: aparición precoz de la enfermedad, mayor frecuencia de lesiones múltiples dentro de un mismo órgano, afectación bilateral en órganos pares y múltiples cánceres primarios. En los cánceres hereditarios, la primera mutación (germinal) es presumiblemente precigótica y afecta a todas las células somáticas. El cáncer se desarrolla después, cuando algunas de estas células somáticas sufren una segunda mutación

Es raro que el cáncer infantil afecte en forma repetida a una misma familia. Cuando se producen, estos agrupamientos suelen ser consecuencia de una herencia poligénica, de un defecto de un solo gen, de la exposición a los mismo carcinógenos o de una combinación de factores. Cuando un niño contrae un cáncer, el riesgo de que los hermanos también lo sufran es de aproximadamente el doble que el de la población general.

Se ha comprobado que algunas familias son portadoras de defectos genéticos (síndrome de Li-fraumeni) que afectan a un gen inhibidor tumoral p53, previamente identificado en neoplasias esporádicas. Las personas que sufren este síndrome tienen el gen p 53 tanto en sus células normales como en las malignas. En las familias con síndrome de Li-Fraumeni, los tumores se desarrollan años o decenios antes en comparación con la población general, y la transmisión vertical en generaciones consecutivas concuerda con un patrón de herencia autosómica dominante. Recientemente se han encontrado mutaciones de la línea germinal del gen p53 en pacientes con segundas neoplasias malignas y en niños con sarcoma cuya historia familiar no sugiere un síndrome de Li-Fraumeni.

De los factores ambientales, se ha observado que los sobrevivientes de la bomba atómica, los trabajadores expuestos a radiación y los pacientes radiados por motivos médicos tienen mayor incidencia de cáncer. La inducción del cáncer depende del tipo de radiación, de la dosis total, del tamaño de la fracción, del índice de dosificación y de otras variables de la exposición.

El tipo de cáncer y su frecuencia de aparición dependen de la edad del paciente en el momento de la exposición. Dependiendo de los órganos radiados, los pacientes pueden desarrollar carcinomas de piel, de tiroides, de mama o de glándulas salivales; sarcomas óseos y de tejidos blandos; tumores cerebrales y linfomas. El período de latencia entre la exposición a la radiación y el desarrollo del tumor oscila entre 3 y más de 20 años.

Existen varios síndromes hereditarios asociados a susceptibilidad al cáncer inducido por la radiación. Los pacientes con ataxia-telangiectasia sufren una predisposición que se debe a un defecto de la reparación del DNA y tienden a desarrollar neoplasias linfoides y toxicidad aguda por la radiación. En los niños tratados con radioterapia por un retinoblastoma bilateral, pueden aparecer posteriormente sarcomas mientras que los pacientes con síndrome de epiteloma

basocelular nevoide que reciben radioterapia por un meduloblastoma pueden desarrollar cánceres cutáneos. La exposición al sol aumenta el riesgo de cáncer cutáneo en forma global, pero su incidencia es rara en personas jóvenes que no tienen una predisposición genética del tipo del xeroderma pigmentoso u otro defecto congénito de la reparación del DNA.

En la carcinogénesis humana se han visto implicado más de 50 productos químicos y medicamentos. La exposición puede ocurrir por paso transplacentario, contaminación del agua, los alimentos o el aire, o por tratamientos médicos de enfermedades malignas o benignas. Los agentes quimioterapéuticos asociados a segundos tumores son los agentes alquilantes (ciclofosfamida, melfalán, busulfán, nitrosoureas, clormbucilo, mostazas nitrigenadas, procarbazona y los inhibidores de la topoisomerasa II como las epipodofilotoxinas (tenipósido y etopósido) y las antraciclinas.

Algunos cánceres humanos han sido asociados con determinados patógenos víricos o parasitarios. Las pruebas más concluyentes de inducción de algunos cánceres infantiles por virus son los referentes a la asociación entre virus de Epstein-Barr (VEB) y enfermedades linfoproliferativas, sobre todo en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Hay también pruebas epidemiológicas, serológicas y moleculares que relacionan este virus DNA con el carcinoma nasofaríngeo (linfoepitelioma) de los niños.

Se ha relacionado con la prolongada antigenemia del virus de la hepatitis C con el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Más recientemente, se han observado linfomas no Hodgkin, sarcomas de Kaposi y linfomas cerebrales primarios en niños con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Los agentes parasitarios que tienen potencial carcinógeno son *clonorchis sinensis* y *Schistosoma haematobium*.

Genética de la oncogénesis

Los protooncogenes son genes de diverso tipo cuyos productos proteicos intervienen en el crecimiento y diferenciación normales de las células. Las mutaciones somáticas de estos genes o de sus elementos reguladores en determinados tejidos pueden convertirlos en alelos oncogénicos. Los clásicos ejemplos de protooncogenes asociados a neoplasias malignas son el N-myc, en el caso del neuroblastoma, y el c-myc, en el del linfoma de Burkitt.

El término antioncogén (gen inhibidor del tumor) fue introducido para aludir a secuencias de DNA que restringen o limitan la proliferación celular y que parecen comportarse como inhibidores dominantes del cáncer. El desarrollo tumoral requiere la pérdida o inactivación de ambos alelos. La fusión experimental de células normales y cancerosas inhibe el fenotipo neoplásico, lo que sugiere que algunas células cancerosas han perdido los componentes celulares necesarios para la regulación de su fenotipo normal.

Se han identificado alteraciones del gen inhibidor del tumor en el retinoblastoma (RB) y en el tumor de Wilms de los niños. La delección de las dos copias homólogas del gen RB, que se encuentra en 13q14, se asocia a predisposición para el desarrollo de retinoblastoma. De la misma forma, la delección en 11p13 se asocia a una predisposición a sufrir tumor de Wilms. También se han descrito lesiones genéticas recesivas en algunos casos de osteosarcoma (13q14), neuroblastoma (1p32-pter) y tumores embrionarios 11p5.5-pter en pacientes con síndrome de Beckwith-Widemann. Recientemente se ha encontrado que el defecto genético asociado al síndrome de Li-Fraumeni afecta a p 53, un gen inhibidor del tumor previamente identificado en neoplasias malignas esporádicas. La delimitación de los mecanismos moleculares mediante los cuales los oncogenes o los genes inhibidores del tumor causan o controlan el cáncer



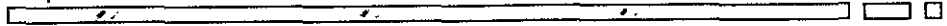
posiblemente permitirá el desarrollo de nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos.

Citogenética del cáncer

Los tumores infantiles sólidos son de difícil caracterización citogenética pero, a pesar de ello, se han encontrado diversas anomalías constantes que pueden proporcionar una útil información diagnóstica y pronóstica. Hay tres categorías principales de anomalías citogenéticas. La primera es la traslocación, en la que un segmento pasa de un cromosoma a otro. Las localizaciones de las traslocaciones son a menudo específicas para cada tipo de tumor.

La segunda es una ganancia de material genético específico, o bien por duplicación de todo o de una parte de uno o varios cromosomas, o bien por amplificación de genes. Esta última, demostrada por los cuerpos cromatínicos minutos dobles (DD) extracromosómicos o regiones de tinción homogénea (RTH) cromosómicamente integradas, que es un mecanismo habitual de activación de oncogenes y suele asociarse con las enfermedades más agresivas.

El neuroblastoma es el ejemplo clásico de tumor humano que muestra a menudo amplificación de un gen (N-myc), la tercera anomalía consiste en una pérdida de material genético de una banda o región cromosómica específica que puede contener o alterar genes inhibidores de tumores. La deleción de un brazo del cromosoma 1, habitualmente observada en los tumores sólidos, facilitaría así el crecimiento celular como parte del proceso escalonado de la carcinógenesis.



Las bases del diagnóstico

Los signos y síntomas de los tumores infantiles varían según la localización primaria, el tipo de tumor y la extensión de la enfermedad. A menudo son sutiles o inespecíficos, lo que provoca retrasos en el diagnóstico. Con frecuencia, son los padres o las personas que atienden al niño los que descubren el tumor. Una fiebre prolongada, los dolores no explicados o tumoración que aumenta de tamaño, sobre todo si se asocia a pérdida de peso, obligan a realizar un examen completo para descartar la malignidad.

Cuando se sospecha la existencia de un cáncer, el objetivo inmediato es conocer su naturaleza y extensión. Antes de proceder a la extirpación quirúrgica de un tumor siempre hay que buscar metástasis. Cuando estas existen, el diagnóstico puede hacerse en general, con métodos menos cruentos, como los aspirados de médula ósea.

Como el tratamiento para cada tumor difiere, deben obtenerse muestras adecuadas de tejido para establecer el subtipo específico de cáncer. En los raros casos en los que la biopsia puede suponer un peligro para la vida, la localización del tumor, unida al estudio de los marcadores séricos y urinarios, ayuda a establecer el diagnóstico, eludiendo la necesidad de una intervención quirúrgica.

En general es imprescindible de disponer de un diagnóstico histológico preciso realizado por un patólogo pediátrico experto. El estudio completo comprende además los análisis biológicos del tejido tumoral para determinar el fenotipo y la citogenética del tumor, así como los análisis moleculares para estudiar el mecanismo de la transformación maligna.

En la mayoría de los tumores sólidos la estadificación constituye la guía para el tratamiento, Los sistemas de estadificación se basan en las características histológicas, la localización primaria y la extensión de la enfermedad. El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, establecido mediante la cirugía, los estudios bioquímicos y las técnicas diagnósticas de imagen, es el que indica las probabilidades de remisión y es inversamente proporcional a la supervivencia.

La curación de los tumores infantiles sólidos requieren su erradicación tanto local (macro o microscópica) como sistémica.

El enfoque terapéutico múltiple que se utiliza en la mayoría de los tumores consiste en cirugía, radioterapia para conseguir el control local del tumor primario y quimioterapia, para el tratamiento tanto del tumor local como de las micrometástasis sistémicas. La combinación y el momento oportuno para cada uno de los componentes del tratamiento dependerán del tipo de tumor y de su estadio. En los tumores inaccesibles o en los que son muy quimiosensibles pero no radiosensibles, la quimioterapia multifarmacológica precede o sustituye a la cirugía, a la radioterapia o ambas.

El plan terapéutico multidisciplinario requiere un equipo de trabajo formado por oncólogos pediátricos, oncólogos radioterapeutas, cirujano, patólogos y radiólogos, además de servicios de apoyo especializados (enfermería pediátrica, nutrición, rehabilitación, asistencia social y psiquiatría/psicología).

Debido a la intensidad y complejidad del tratamiento, casi todos los niños con cáncer son tratados en centros de oncología pediátrica o en instituciones que participan en el Grupo de Oncología Pediátrica o en el Grupo de estudio de Cáncer Infantil. Es esencial que el tratamiento del cáncer infantil se haga a través de estudios clínicos coordinados. Este enfoque asegura el recurso a las terapéuticas más eficaces disponibles y permite hacer una evaluación adecuada

de las nuevas adiciones o modificaciones prometedoras diseñadas para mejorar los índices de curación y reducir a la vez la toxicidad.

En la mayor parte de los tumores infantiles, la cirugía es el método principal de control local. Cuando es factible, el tratamiento habitual del osteosarcoma, los sarcomas de tejidos blandos, el tumor de Wilms y los tumores de células germinales consiste en su extirpación completa combinada con quimioterapia.

A medida que han ido aumentando los índices de curación al mejorar la quimioterapia y la radioterapia, se han ido revisando los abordajes quirúrgicos de la mayoría de los tumores, con objeto de conservar la función. En algunos casos raros, la cirugía es curativa por sí sola (por ejemplo, en el neuroblastoma localizado y extirpado macroscópicamente).

La radioterapia puede curar al retinoblastoma y se utiliza como tratamiento primario o coadyuvante en algunos tumores cerebrales (por ejemplo, gliomas del tronco cerebral y meduloblastoma), el tumor de Wilms, el rhabdomyosarcoma y el sarcoma de Ewing.

El plan terapéutico de la radiación se basa en los efectos previsibles de la dosificación y el calendario de administración sobre el tumor y sobre los tejidos normales, así como en sus interacciones con la cirugía y con los agentes quimioterapéuticos específicos. Uno de los objetivos de los actuales estudios clínicos sobre radiosensibilidad de los tumores consiste en reducir los efectos secundarios y las secuelas a largo plazo mediante modificaciones de las dosis, los campos de radiación y demás parámetros de administración.

Aunque puede conseguirse un adecuado control local con cirugía, radioterapia o una combinación de ellas, el tratamiento general con quimioterapia mejora el pronóstico de los niños con tumores sólidos. En general, los planes de

tratamiento con agentes quimioterapéuticos se basan en las combinaciones que han resultado satisfactorias en los estudios clínicos correspondientes, con la adición de nuevos fármacos con los que han sufrido recaídas. La intensidad del tratamiento y la combinación específica de fármacos dependen a la vez de la histología y del estadio del tumor.

De los fármacos que no pueden clasificarse en una categoría específica, el principal es sin duda, el cisplatino. Su descubrimiento fue fortuito: durante unos experimentos hechos para estudiar el efecto de las corrientes eléctricas en el crecimiento bacteriano, se observó inhibición de dicho crecimiento en la zona inmediatamente adyacente a los electrodos de platino. Pudo comprobarse que, de los muchos compuestos del metal que contenía la solución, la sustancia activa era el cisplatino. En trabajos posteriores se ha comprobado su gran actividad frente a distintas neoplasias.

El cisplatino (cis-diaminodicloropltino II) es un complejo de coordinación planar inorgánico en el que el átomo de platino está coordinado con dos grupos amina a un lado y dos átomos de cloro al otro. Su citotoxicidad se produce por mecanismo similares a los agentes alquilantes clásicos. Los átomos de cloro del complejo tienen un comportamiento parecido a los de la mecloretamina, es decir, funcionan como grupos de cesión, desplazados por los nucleófilos, como las bases del DNA. De hecho, los átomos de cloro deben ser desplazados primero por moléculas de agua, que forman un complejo de platino con carga, antes de la adición nucleofílica. La hidratación se produce lentamente en presencia de una elevada concentración de cloro; en teoría, a continuación debe formarse el complejo hidratado, activo y cargado en el interior de la célula, donde la concentración de cloro es menor. Al igual que sucede con los agentes alquilantes clásicos, el lugar de unión del DNA más accesible al cisplatino es la posición N-7 de la guanina. Como es bifuncional (tiene dos grupos de cesión), el cisplatino puede formar enlaces cruzados entre las cadenas de DNA, cuyo número guarda

correlación con la citotoxicidad del fármaco. El isómero trans del cisplatino, que es inactivo, produce enlaces cruzados DNA-proteína, pero no puede crear enlaces entre las cadenas del DNA en concentraciones clínicamente importantes. La formación de los cruzados entre cadenas es lenta y hay mecanismos enzimáticos de reparación y excisión que se oponen a ella; estos procesos pueden ser los causantes del desarrollo de resistencia al fármaco. El cisplatino es activo sobre todo en G1, pero se comporta sobre todo como un agente no específico de fase.

El ciplastino puede administrarse por vía intravenosa y, en el caso del carcinoma de ovario, también por vía intraperitoneal. Cuando se usa la vía intravenosa, alrededor del 90 por ciento del agente se une con rapidez a las proteínas y tarda en desaparecer en el plasma. La proporción del compuesto que permanece como fármaco activo desaparece rápidamente; el 90 por ciento de esta fracción libre se depura durante las primeras 2 horas siguientes a la inyección.

La depuración del cisplatino es casi exclusivamente renal y se debe sobre todo al proceso de filtración glomerular. La velocidad de aclaramiento del medicamento se acelera con las maniobras destinadas a incrementar el volumen urinario, por ejemplo, mediante la diuresis salina o con manitol, lo que explica en parte el efecto protector de la diuresis frente a la toxicidad del fármaco.

La toxicidad limitante de la dosis de cisplatino más importante es la toxicidad renal; el fármaco es una toxina tubular directa, que afecta sobre todo al túbulo renal proximal y a los túbulos distales colectores. Además de reducir la filtración glomerular, en muchos pacientes genera también pérdida de magnesio a causa de la disfunción golmerular, que en ocasiones llega a provocar tetania.

La nefrotoxicidad aguda causada por el cisplatino suele ser reversible; sin embargo, con la administración de dosis repetidas da lugar a una lesión acumulativa de carácter más permanente. Una forma de reducir esta

nefrototoxicidad consiste en asegurar la rápida depuración del fármaco, induciendo la diuresis con suero salino o manitol.

Pero, cuando se usan dosis muy altas de cisplatino es necesaria una protección aún mayor; para ello, el fármaco puede administrarse en suero salino hipertónico (al 3 por ciento). De este modo, no solo se consigue la diuresis, sino que la generación de una elevada concentración urinaria de cloro retrasa la formación del complejo hidratado, cargado y tóxico en la luz de los túbulos renales.

El cisplatino también causa ototoxicidad (zumbidos de oídos, pérdida de audición de alta frecuencia), neuropatía periférica (habitualmente con parestesias) y náuseas y vómitos relativamente intensos. A diferencia de los agentes alquilantes clásicos, el cisplatino es poco mielotóxico por lo que resulta ideal para muchos protocolos de combinación.

El cisplatino es el agente único más activo en el tratamiento con cáncer testicular no seminoma: en combinación con vinblastina y bleomicina (PVB), suele ser curativo. También es el agente único más activo en el cáncer de ovario, en el que suele administrarse asociado a doxorubicina, ciclofosfamida o ambas.

El rhabdomioma (RMS) es el más frecuente de los tumores infantiles de los tejidos blandos y constituye el 5 por ciento de todas las neoplasias malignas de los niños. Aunque se describe como tumor que se origina en el músculo estriado, probablemente procede de mesénquima primitivo o indiferenciado capaz de diferenciarse hacia músculo. Estos tumores aparecen prácticamente en cualquier lugar del organismo.

La incidencia anual del RMS es, en los Estados Unidos, de 4.4 casos por millón de niños negros menores de 15 años. Su distribución es bimodal con

incidencias máximas entre 2 y 6 años y entre 15 y 19 años. En el grupo pediátrico, los tumores afectan sobre todo a la región de la cabeza y cuello y el aparato genitourinario (próstata, vejiga y vagina). En los adolescentes los tumores suelen encontrarse en el aparato genitourinario, sobre todo en los testículos y tejidos paratesticulares. La proporción varón: mujer es 1.4:1.

Los RMS pueden asociarse a neurofibromatosis, síndrome de alcoholismo fetal y síndrome de Gorlin (nevos de células basales).

Los RMS suelen asociarse a necrosis y hemorragias amplias y a menudo muestran límites mal definidos. El elemento celular característico es el rabdomioblasto, una célula muscular esquelética primitiva con citoplasma eosinófilo y estriaciones transversales o miofibrillas longitudinales. En su citoplasma pueden encontrarse granos de glúcogeno, se han descrito como células redondas, fusiformes, en tela de araña. Para establecer el diagnóstico definitivo es necesario recurrir a estudios adicionales como la inmunohistoquímica y la microscopia electrónica. Tradicionalmente se clasifican en cuatro grupos histológicos: embrionario, alveolar, pleomórfico e indiferenciado.

La presentación clínica varía según la localización original, la velocidad del crecimiento tumoral y la presencia de metástasis. La manifestación inicial más común es una tumoración que puede ser dolorosa.

Las localizaciones primarias más frecuentes son la cabeza y cuello, incluida la órbita (37 por ciento), el aparato genitourinario (21 por ciento), las extremidades (29 por ciento), el retroperitoneo (8 por ciento), el tronco (7 por ciento), el aparato gastrointestinal (2 por ciento), el perineo y el ano (2 por ciento) y el área intratorácica (2 por ciento).

Los niños pequeños con tumores orbitarios suelen presentar proptosis, edema periorbitario y ptosis. Los tumores de la nasofaringe pueden causar obstrucción de la vía aérea, dolor local, sinusitis, epístaxis o disfagia.

El RMS del tronco o extremidades se manifiesta a menudo como una tumoración de tejidos blandos de crecimiento progresivo, que a veces se aprecia por primera vez después de un traumatismo y que habitualmente se confunde con un hematoma.

La afectación del aparato genitourinario puede causar hematuria, infecciones urinarias recurrentes, incontinencia u obstrucción de la vía urinaria inferior y el recto. Los RMS pueden propiarse mediante extensión local o a través de los sistemas venoso y linfático. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son los ganglios linfáticos regionales, el pulmón, el hígado, la médula ósea, los huesos y el encefalo.

El sistema de estadificación más utilizado en los Estados Unidos se basa en la extensión local de la enfermedad, la infiltración de los ganglios linfáticos regionales y la presencia de metástasis a distancia.

En el estadio I la extirpación local completa suele ir seguida de quimioterapia. En los estadios II y III, la cirugía combinada con la radiación local y la quimioterapia sistémica. Los pacientes en estadio IV se tratan fundamentalmente con quimioterapia sistémica.

El osteosarcoma (OS), también llamado sarcoma osteogénico, es un tumor maligno de origen mesenquimatoso que produce osteoide maligno. Es el tumor óseo más frecuente en los niños; afecta sobre todo adolescentes (15 años) y se localiza en la porción distal (metáfisis) de los huesos largos. Como es más frecuente en la segunda década de la vida.

La incidencia del OS parece proporcional al crecimiento lineal óseo, su incidencia aumenta después de la pubertad y alcanza su máximo valor entre los 15 y 19 años. Constituye el 60 por ciento de todos los tumores óseos infantiles.

Durante los primeros trece años de vida su incidencia es igual para ambos sexos pero, a partir de entonces aumenta en los varones, lo que lleva a una proporción de 1.5:1. La relación entre el brote del crecimiento de la adolescencia y el desarrollo del tumor sugiere que esta elevada velocidad de crecimiento aumenta el riesgo de mutaciones somáticas que dan lugar a la transformación maligna.

Los niños con retinoblastoma hereditario tienen un riesgo mayor de desarrollar osteosarcoma 500 veces superior al de la población general. El análisis molecular, utilizando marcadores de ADN para el cromosoma 13, revela una deleción de material genético en la banda 13q14 en el retinoblastoma hereditario, el osteosarcoma asociado al retinoblastoma. Por tanto, en el desarrollo del tumor podría intervenir un gen recesivo inhibidor del tumor localizado en el cromosoma 13.

Los OS suelen originarse en el interior del canal medular, rompiendo la corteza y el periostio para formar una masa tumoral en los tejidos blandos que llega a alcanzar un tamaño considerable. El tumor puede extenderse también a lo largo del canal medular. En alrededor del 20 por ciento de los casos se forman depósitos tumorales muy alejados del tumor primario. Histológicamente, el tumor está formado por células fusiformes primitivas que forman osteoide. Alrededor del 75 por ciento de los casos son considerados como osteosarcomas clásicos, los cuales suelen subdividirse en tipos osteoblástico, fibrioblástico y condroblástico, dependiendo de la matriz predominante. El 25 por ciento restante está formado por diversos grupos con distintas características y pronósticos.



El osteosarcoma telangiectásico es una rara variedad que muestra una imagen radiográfica lítica, con escasos signos de calcificación o de neoformación ósea. El OS de células pequeñas parece histológicamente un sarcoma de Ewing, pero revela formación de osteoide. El OS esclerosante multifocal, con un patrón predominantemente osteoblástico, puede manifestarse simultáneamente en varias localizaciones.

Los síntomas iniciales habituales tumefacción y dolor (que a menudo aumenta con el ejercicio), con o sin tumoración en los tejidos blandos sobre el hueso afectado. En ocasiones, el paciente asocia la aparición de los síntomas con traumatismo, pero no se ha demostrado que este sea una causa de osteosarcoma. Si el dolor se atribuye a una lesión, el diagnóstico puede sufrir un retraso. Todo paciente con dolor óseo prolongado y sin causa aparente debe ser sometido a un estudio adecuado con técnica de imagen para descartar un osteosarcoma.

Dependiendo de la localización primaria, la masa puede ser o no palpable. Las fracturas patológicas son raras, salvo en el osteosarcoma telangiectásico, en el que pueden afectar al 30 por ciento de los pacientes.

Alrededor del 60 al 80 por ciento de los osteosarcomas se desarrollan en la proximidad de las rodillas (parte distal del fémur o proximal de la tibia o el peroneo); 10 al 15 por ciento afectan al húmero proximal. En menos del 10 por ciento de los casos afecta al eje central. El estudio inicial consiste en radiografías simples de los huesos afectados que, junto con los síntomas, permiten hacer el diagnóstico en la mayoría de los casos.

Las radiografías muestran destrucción con permeación del patrón trabecular óseo normal, de límites mal definidos. Es frecuente encontrar tumoración en los

tejidos blandos, y en general, se observa una intensa neoformación ósea perióstica.

La corteza erosionada puede estar atravesada por espículas óseas horizontales que se extienden desde la tumoración de los tejidos blandos adyacentes, dando lugar al signo del sol naciente en el 60 por ciento de los casos. En los márgenes tumorales suelen encontrarse una región triangular de neoformación ósea perióstica (triángulo de Codman). La tomografía computada y la resonancia magnética pueden mostrar la extensión de la afectación cortical y la propagación intramedular, así como detectar lesiones cutáneas y la extensión a los tejidos blandos.

Entre el 10 al 20 por ciento de los pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico; las más frecuentes son las pulmonares, que pueden detectarse con radiografías de tórax o con tomografía computada. También pueden encontrarse metástasis encefálicas u óseas, habitualmente después de las pulmonares. La diseminación linfática sólo ocurre en el 3 por ciento de los pacientes. En el momento del diagnóstico en el 60 por ciento los pacientes tienen una fosfatasa alcalina sérica elevada.

La extirpación quirúrgica del hueso afectado y de los tejidos blandos afectados es parte del tratamiento. La quimioterapia preoperatoria con administración de fármacos lo antes posible después del diagnóstico con objeto de destruir la micrometástasis, puede reducir el tamaño del tumor, haciendo factible la conservación del miembro en algunos casos que, de otra forma no podrían haber sido candidatos a dichas técnicas.

La introducción de la quimioterapia combinada coadyuvante después de la extirpación completa de las lesiones primarias de las extremidades ha mejorado notablemente la supervivencia sin enfermedad a los 2 años de estos pacientes.

Los agentes activos contra el osteosarcoma son metrotexato, doxorubicina y cisplatino. La ifosfamida, también se utiliza.

El retinoblastoma se origina en el tejido neuroectodérmico primitivo de la capa nuclear de la retina. Se ha descrito un síndrome llamado de retinoblastoma trilateral en pacientes con retinoblastoma bilateral y tumor pineal. El retinoblastoma es relativamente raro; su incidencia anual en los Estados Unidos es de 3.4 casos por millón.

El 80 por ciento de los casos se diagnostica antes de los tres años. La edad media en el momento del diagnóstico es de 8 meses en los casos de retinoblastoma bilateral y 26 meses en los casos unilaterales.

El retinoblastoma es un tumor indiferenciado de células pequeñas con núcleos intensamente teñidos y escaso citoplasma. También puede contener células más grandes, que forman rosetas alrededor de una cavidad central. La irrigación es siempre escasa, por lo que es característico encontrar zonas de necrosis con degeneración y depósitos de calcio.

El tumor puede crecer a la cavidad vítrea (crecimiento endofítico) o hacia el espacio subretiniano (crecimiento exofítico). El retinoblastoma puede crecer hacia la coroides, la esclerótica, el nervio óptico y el espacio subaracnoideo, produciendo depósitos tumorales a lo largo de la base del encefálo y en la médula espinal. La afectación del tejido que rodea al globo ocular produce una diseminación hematogéna hacia la médula ósea, los ganglios linfáticos y el hígado.

Hay dos formas de retinoblastoma, la esporádica (60 por ciento de los pacientes) y la hereditaria. Alrededor del 30 por ciento de los pacientes tienen afectación bilateral y una predisposición hereditaria a desarrollar retinoblastoma.

En estos enfermos el tumor suele diagnosticarse primero en un ojo y aparece en el otro varios meses o años después. Aproximadamente el 15 por ciento de los pacientes con retinoblastoma unilateral tienen también predisposición genética. La tasa de incidencia de la forma hereditaria es del 40 por ciento. La pérdida del heterocigotismo del locus del gen del retinoblastoma (RB) predispone al desarrollo de retinoblastoma. Para que produzca un crecimiento maligno, es necesario que se alteren ambas copias de RB.

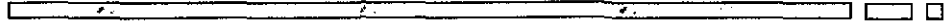
Los padres suelen ser los primeros en notar las anomalías oculares del niño. El signo inicial más frecuente es el reflejo de ojo de gato, que consiste en una pupila de aspecto blanquecino. El siguiente signo en frecuencia es el estrabismo, que puede ser precoz si el tumor afecta la mácula. Un ojo enrojecido y doloroso, con o sin glaucoma, es signo de enfermedad avanzada.

Otros signos tardíos son la limitación o la pérdida de la visión, la proptosis, el bupftalmos y el aumento de la presión intracraneal.

Además de la oftalmoscopia, otros métodos de estadificación son la ecografía ocular, la tomografía y la resonancia magnética. Con estas técnicas puede hacerse un mapa de la extensión de la afectación ocular y valorar la infiltración más allá del globo ocular, hacia el nervio óptico, si se sospecha que hay infiltración, están indicados el análisis de líquido cefalorraquídeo, las radiografías de tórax, el estudio esquelético completo y el examen de la médula ósea.

En el tratamiento debe hacerse todo lo posible por conservar la visión, recurriendo a la radiación, la fotocoagulación o la crioterapia.

El pronóstico depende del tamaño y la localización del tumor y la presencia de afectación ocular y extraocular. El índice de curación en los pacientes con retinoblastomas del estadio I es superior al 90 por ciento. Los pacientes con



estadio V tienen una supervivencia a los 5 años del 85 por ciento. Cuando el tumor ha infiltrado el nervio óptico, la supervivencia a los 5 años disminuye a un 50 por ciento; si hay extensión extraocular, se reduce aún más, hasta un 25 por ciento.

La curación de una enfermedad ampliamente metastásica es rara, a pesar de la buena respuesta a la quimioterapia de esta neoplasia. En el 1.8 por ciento de los pacientes se observa una regresión espontánea. La mortalidad del retinoblastoma bilateral es significativamente mayor, sobre todo a causa de las segundas neoplasias malignas.

RESULTADOS

Después de realizar la revisión de expedientes clínicos correspondientes a pacientes pediátricos con el diagnóstico de tumor sólido tratados con cisplatino, en un período de treinta años, se encontró que 82 pacientes corresponden a este rubro, de los cuales 47 pacientes son del sexo femenino y 35 del sexo masculino. Con un rango de edad para el sexo femenino de 1 a 17a (promedio = 7.59 a), para el sexo masculino un rango de edad de 1 a 16 a (promedio = 8.8 a).

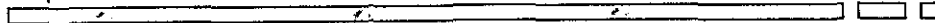
Los diagnósticos establecidos son Osteosarcoma, 28 pacientes, Retinoblastoma 19 pacientes, Tumor germinal 25, Rabdomyosarcoma 3 pacientes, y correspondiendo 1 paciente, para cada uno de los siguientes diagnósticos: Fibrohistiocitoma maligno, Neuroblastoma, Sarcoma, Sarcoma pleomórfico de cuello, Sarcoma sinovial. Dos de los pacientes no cuentan con diagnóstico histopatológico concluyente, por lo que se incluyeron en otros.

De todos los pacientes sólo a 23 de ellos se les determinó índice de filtración glomerular, porcentaje de filtración glomerular. Y solo a 11 de ellos se les determinó creatinina urinaria.

El valor del índice de filtración glomerular osciló entre 40 a 180 ml/min/1.73 m², con un rango en promedio de 88.2 ml/min/1.73 m².

El valor del porcentaje de filtración glomerular, fue desde 11.8 por ciento a 286.9 por ciento, con un rango en promedio de 78.4 por ciento.

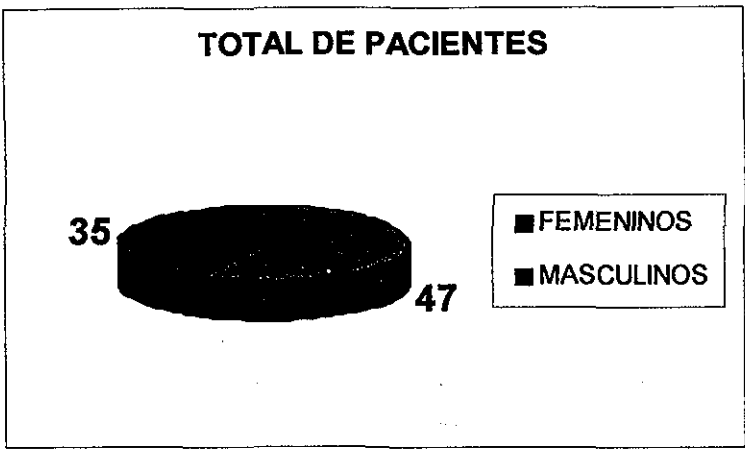
El valor de creatinina urinaria en los 11 pacientes, fue desde 13 a 144, con un rango en promedio de 30.4. Ninguno de los pacientes que presentó valores



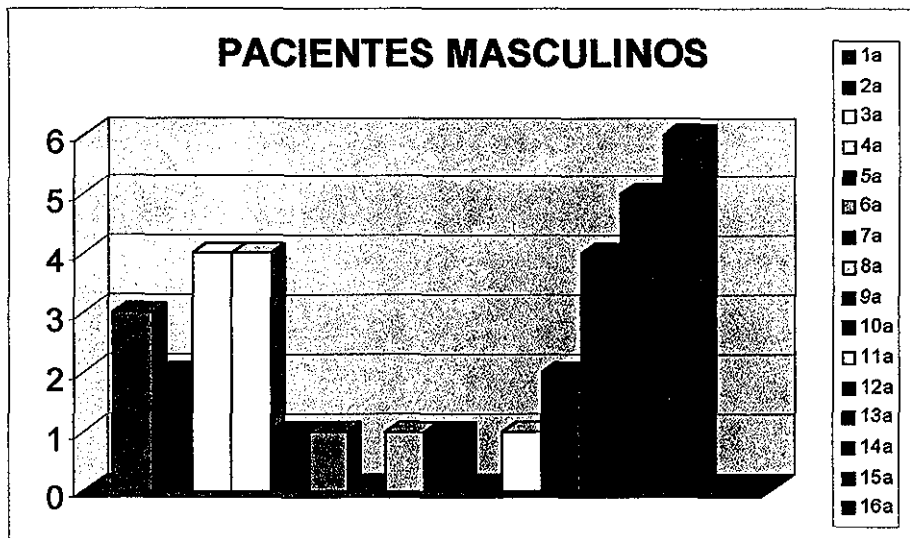
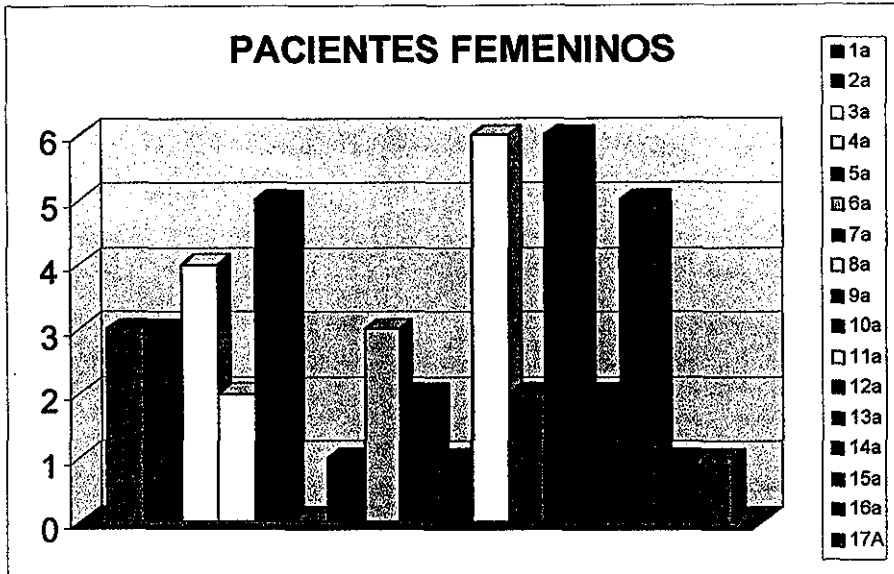
elevados de creatinina urinaria, cursó con incremento en la creatinina sérica. Y tampoco se relacionó con disminución del índice y porcentaje de filtración glomerular.

La dosis administrada de cisplatino fue de 100 mg, en 53 pacientes, 200 mg, en 1 paciente, 60 mg, en 1 paciente 50 mg, en 2 pacientes y en 25 pacientes no se especifica.

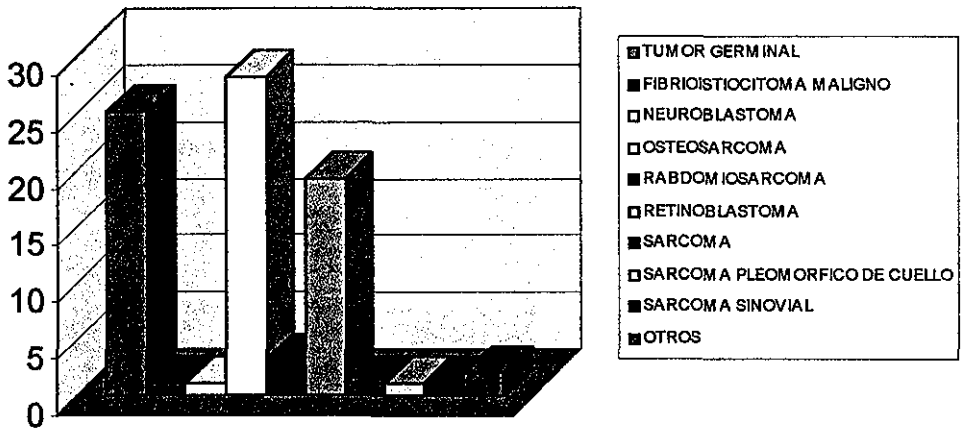
Otros agentes quimioterapéuticos fueron: Adriamicina, ciclofosfamida, metrotexate, vincristina.



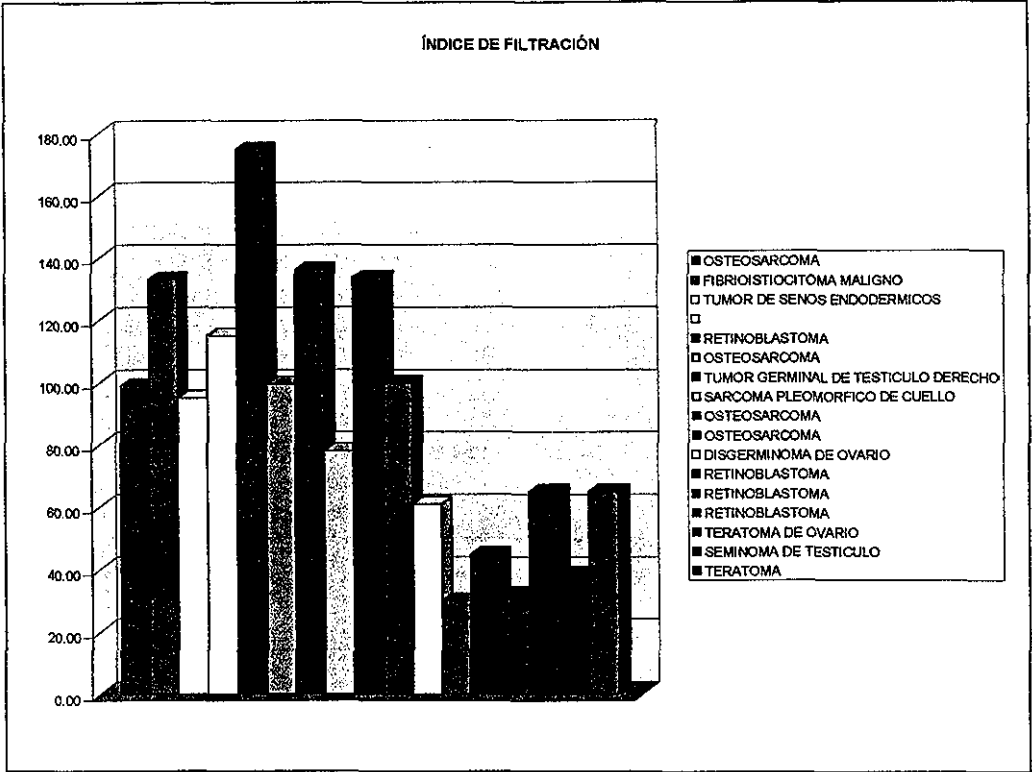
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



TIPO DE DIAGNÓSTICO

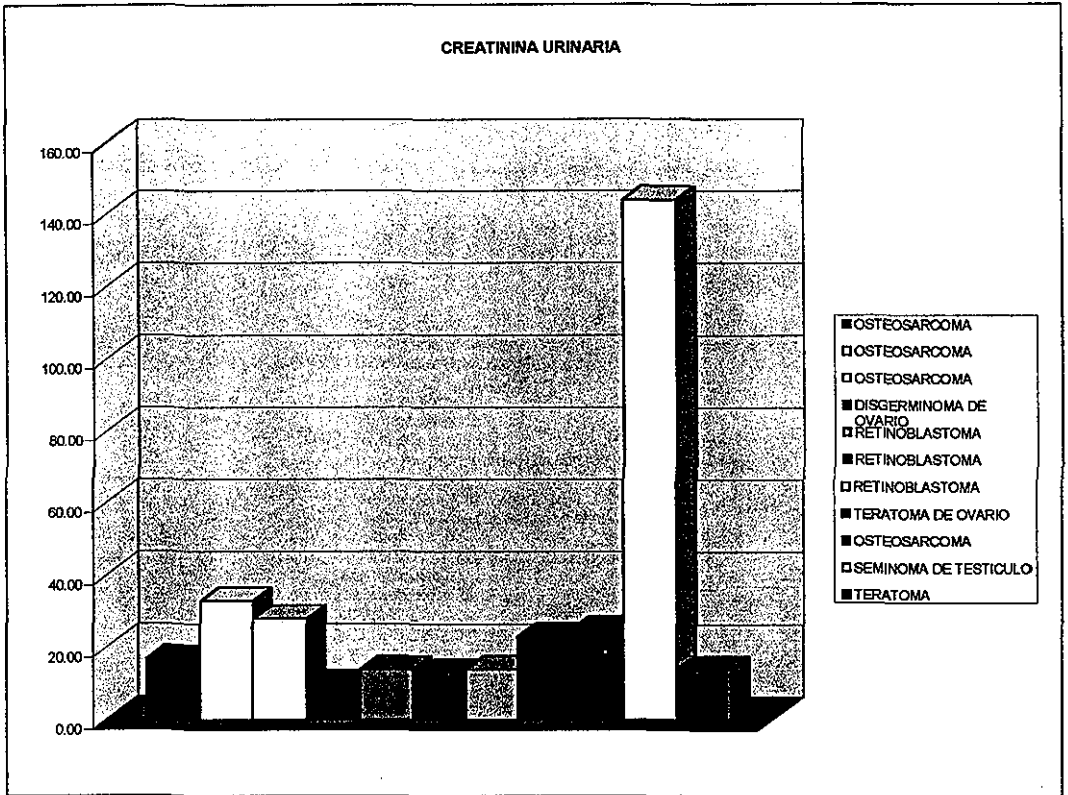


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

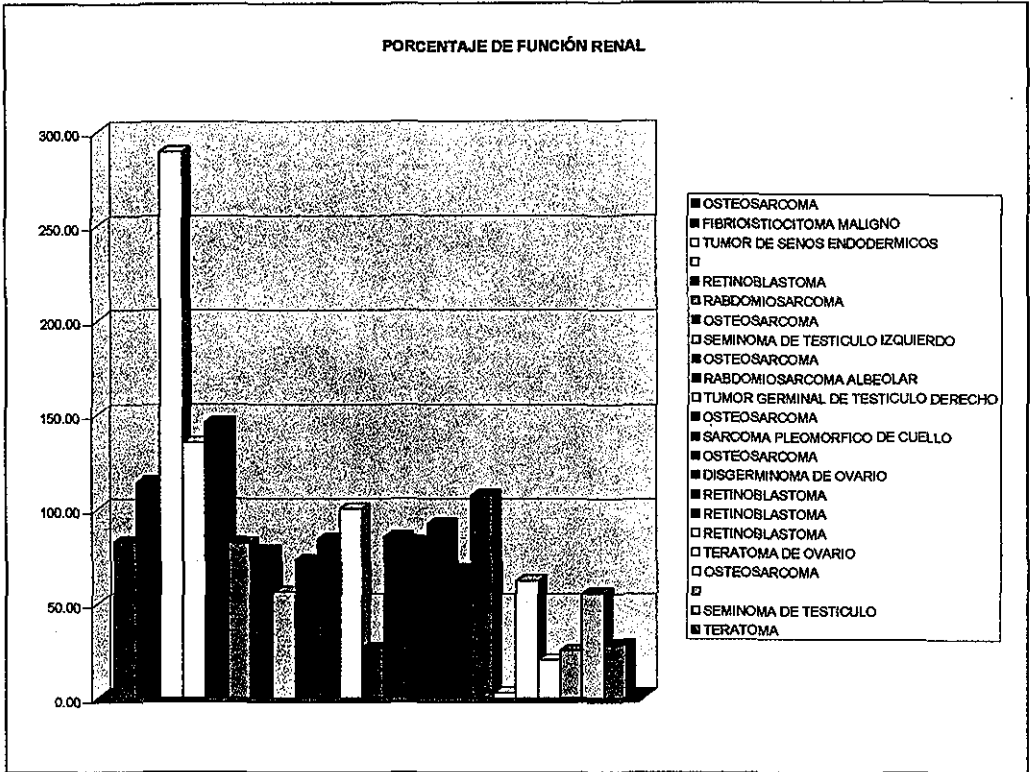
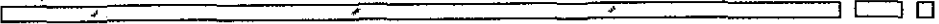


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

CREATININA URINARIA



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES

En el presente estudio se revisaron 82 expedientes clínicos del archivo del servicio de Oncología de la Unidad de Pediatría, del hospital General de México, en un período de 30 años, con diagnóstico de tumores sólidos, que hayan sido tratados con cisplatino, y a los cuales se les realizó determinación de índice de filtración glomerular, porcentaje de filtración glomerular y creatinina urinaria.

Se encontró que de estos 82 pacientes, 47, son del sexo femenino y 35 masculino. Los tres tumores con mayor presentación fueron osteosarcoma, con 27 pacientes, retinoblastoma con 19 pacientes, y tumor germinal, con 25 pacientes. De los cuales sólo a 23 pacientes se les determinó índice y porcentaje de función renal, así como sólo a 11 se realizó determinación de creatinina urinaria; esta última como parámetro para predicción de falla renal en estos pacientes. No se encontró relación con su incremento, con modificaciones, como disminución del índice o porcentaje de filtración glomerular, o con incrementos de la creatinina sérica, por lo que no se consideró, que alguno de estos pacientes cursara con falla renal, por lo cual se indicaría la suspensión de la administración de cisplatino.

Aunque se han superado en buena medida las dificultades técnicas de la determinación de creatinina urinaria, existen todavía limitaciones importantes con respecto a la validez de la creatinina para la evaluación de la filtración glomerular renal. Estos problemas se ejemplifican por las incertidumbres introducidas por la existencia de un mecanismo secretor en el manejo renal de la creatinina; por los diversos factores, como la dieta y el ejercicio, sobre el metabolismo de la creatinina; por los cambios en las relaciones entre creatinina plasmática verdadera-cromógenos no creatinínicos y entre aclaramientos de creatinina-inulina en la insuficiencia renal progresiva, y más significativamente por la inducción de un mecanismo extrarrenal de metabolismo y excreción de creatinina en la uremia.



A pesar de todas estas desventajas, la creatinina es la única sustancia conocida en concentración endógena en el cuerpo cuyo aclaramiento se aproxima al aclaramiento de inulina.

Por lo que si no hay disponible un método más fiable se hace necesario el uso de la creatinina para la evaluación de la función renal, a causa de las dificultades inherentes a la recolección prolongada de orina (sobre todo en niños) siendo la capacidad del paciente para cooperar decisiva para este método.

Considerando que una única medición sería engañosa en la evaluación de la función renal, las determinaciones seriadas son útiles para detectar la dirección de los cambios en la enfermedad renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerald P. Murphy MD, et. al., *Oncología Clínica, Manual de la American Cancer Society*, Segunda Edición 1996, pp 586– 612.
2. Paul I. Liu, *Manul de pruebas diagnósticas*, Editorial Interamericana-Mc Graw Hill, España 1987, pp. 208 - 213.
3. David Z. Levine, *Manual de cuidados del paciente renal*, Editorial Interamericana, España 1985, pp. 179-207.
4. TM Becker, *Manual práctico de quimioterapia del cáncer*, Editorial Salvat, México 1985, pp. 47-83.
5. Vincent T. DeVita, Jr; MD., et.al., *Cancer, principles and practice of oncology*, cuarta edición, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, pp. 117-129.
6. Roderick Skinner, et. al., *Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in cildren*, British Journal of cancer (1988) 77(10), pp. 1677-1682.
7. Paulo C. Kotch Nogueira, et. al., *Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma*, Pediatric nephrology (1998) 12, pp. 572-575.
8. Roderick Skinner, at. al., *Assessment of chemotherapy-associated nephrotoxicity in children with cancer*, Cancer Chemotherapy pharmacology (1991) 28, pp. 81-92.

9. Marina NeyssaM., at. al., *Comparative renal tubular toxicity chemotherapy regimens including ifosfamide in patients with newly diagnosed sarcomas*, *Journal of pediatric hematology/oncology* (2000), 22(2) , pp. 112-118.
10. Ronald Bukowski, *Cytoprotection in the treatment of pediatric cancer: review of current strategies in adults and their application to children*, *Medical and pediatric oncology* 32 (1999), pp. 124-134.
11. William T. Hardaker, Jr., at. al., *Platinum nephrotoxicity*, *cancer* (1974) 34, pp. 1030-1032.
12. Marshal P. Goren, et. al., *Potentiation of ifosfamide neurotoxicity, hematotoxicity, and tubular nephrotoxicity by prior cis-diamminedichloroplatinium(II) therapy*, *Cancer research*(1987) 47, pp. 1457-1460.
13. Eddies Reed, *Methods of measurement of platinum-DNA adducts*, *Anticancer drugs*, pp. 390-399.
14. Barnett Rosenberg, *Fundamental studies with Cisplatin*, *Cancer*, (1985) mayo, pp. 2303-2314.
15. G. T. Dornier, at. al., *Cisplatin-induced renal effects and thromboxane A₂ receptor blockade*, *European Journal of clinical investigation* (1197) 27, pp. 836-839.

16. Penelope R. Brock, et. al., *Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children*, Journal of pediatrics (1991) 4, pp. 531-575.

17. Carola Arndt, et. al., *Renal function following combination chemotherapy with ifosfamide in cisplatin in patients with osteogenic sarcoma*, Medical and pediatric oncology (1999) 32, pp. 93-96.