

11237
201
180



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Hospital General Centro Médico "La Raza"

I. M. S. S.

**"FRECUENCIA DE ALTERACIONES RENALES
ESTRUCTURALES DETECTADAS POR
ULTRASONOGRAFIA RENAL EN PACIENTES
TRATADOS CON CIS-PLATINO"**

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD 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. CONSUELO RAYO IZQUIERDO

Director de Tesis: **DR. HUGO F. RIVERA MARQUEZ**



México, D. F.

1988.

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

I N D I C E

	Págs.
TITULO	1
RESUMEN	2
OBJETIVO	3
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
RAZONAMIENTO DEL TRABAJO	8
HIPOTESIS	9
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	14
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	16
FIGURAS	17
TABLAS	18
BIBLIOGRAFIA	21

T I T U L O

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES RENALES ESTRUCTURALES
DETECTADAS POR ULTRASONOGRAFIA RENAL EN PACIENTES
TRATADOS CON CIS-PLATINO.**

R E S U M E N

El presente trabajo fué destinado a comprobar la utilidad de la ultrasonografía para la detección de lesión renal estructural en niños por diagnóstico de neoplasia maligna que reciben dentro de su tratamiento Cis-platino, para ello se tomaron 10 pacientes que se sometieron a ultrasonografía renal antes y después de una dosis de Cis-platino encontrándose que los volúmenes de ambos riñones tuvieron una disminución estadísticamente significativa en relación a la obtenida antes de su administración, sin embargo las pruebas de funcionamiento renal se mantuvieron normales en todo momento lo que puede sugerir que el ultrasonido renal es capaz de proporcionar datos de lesión renal en forma más temprana que los estudios de laboratorio.

O B J E T I V O

**DETERMINAR LA UTILIDAD DE LA ULTRASONOGRAFIA
PARA DETECTAR CAMBIOS RENALES ESTRUCTURALES
EN PACIENTES TRATADOS CON CIS-PLATINO.**

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El Cis-platino es un agente antineoplásico utilizado en el tratamiento de diversos tipos de tumores en pediatría (1-4).

Es un complejo inorgánico formado por un átomo central de platino, rodeado por dos átomos de amonio y dos átomos de cloro en posición cis (5,8).

Actúa en forma semejante a la de los agentes alquilantes, produce bloqueo en la producción de DNA, RNA y en la síntesis de proteínas a nivel celular, por acción cruzada entre las dos cadenas de DNA (6,9). Altera la antigenicidad de la célula tumoral y mejora la respuesta inmunológica del huésped en contra del tumor (6,9).

Cuando se administra, sus niveles de actividad plasmática disminuyen en forma bifásica, encontrándose su vida más alta a los 25 a 49 minutos y el segundo pico más alto dentro de las siguientes 58 a 72 horas, posterior a la distribución plasmática en la que se une el 90% del fármaco a las proteínas (5,6,10).

Se elimina por vía renal el 45% del fármaco en los primeros 5 días posteriores a su administración (5,6). La dosis recomendada varía de 20 a 120 mg/m² de superficie corporal, o más según el tipo de tumor y estadio del mismo; administrándose las dosis en intervalos de 3 a 4 semanas (6,10,11).

Un inconveniente en su uso, son los efectos tóxicos presentándose náuseas y vómito en forma transitoria en el 70% de los pacientes (5,12-14), o bien pueden presentarse efectos tóxicos permanentes a nivel renal (5,12,15-17) y de oído (16-20). La nefrotoxicidad es una complicación que contraindica la continuidad en el uso del Cis-platino, presentándose lesiones tanto funcionales como estrug

turales (5,12,17), caracterizándose por disfunción renal con retención de azoados y alteraciones electrolíticas - (5,12,17,21-24) así como lesión renal estructural en los túbulos contorneados distales y en los colectores (16,23, 25-28) llevándo al paciente a una falla tubular y a altas alteraciones renales macroscópicas como son la disminución del tamaño renal (20) lo cual lleva al paciente a la insuficiencia renal crónica irreversible.

Para detectar y reducir la incidencia de nefrototoxicidad se efectúan pruebas de funcionamiento renal rutinarias en todos los pacientes antes de la administración de la dosis inicial y las dosis subsecuentes de Cis-platino y se le somete a un esquema de sobrehidratación antes y después de la administración de la dosis correspondiente (3,15,29).

Hasta la fecha no se ha utilizado la ultrasonografía dentro de los estudios para valorar lesión renal de tipo estructural en pacientes tratados con Cis-platino, sólo está en estudio la utilidad de la urografía excretora -- (30) como estudio que detecta en forma más precoz que el laboratorio los efectos nefrotóxicos del Cis-platino e incluso se recomienda la gammagrafía renal conjuntamente con la urografía excretora (30). En Japón se ha utilizado la ultrasonografía renal para valorar la función del riñón (31,32) pero no específicamente en pacientes tratados con Cis-platino.

La ultrasonografía es un estudio que se utiliza para valorar lesión renal de tipo estructural en niños, a través de imágenes en las que se valoran los siguientes parámetros: tamaño, volumen, superficie renal y alteraciones en la ecogenidad, así como la relación entre corteza y médula, esto por medio de comparación con parámetros establecidos internacionalmente (33-37) por lo que se podría valorar la utilidad de este estudio hasta aho-

rà desconocida, observádo la frecuencia con la que se -
pueden detectar dichas alteraciones cuando el paciente -
presenta efectos tóxicos en el riñón, secundarios al uso
del Cis-platino.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el manejo del paciente tratado con Cis-platino, se puede presentar en alguna etapa de su tratamiento, nefrotoxicidad como complicación secundaria a su uso, lo cual contraindica su aplicación posterior. Actualmente este -- problema se detecta por medio de laboratorio con pruebas de funcionamiento renal; sin embargo, si el Cis-platino -- produce alteraciones renales estructurales tanto macroscó -- picas como microscópicas podemos utilizar la ultrasonogra -- fía renal para detectar datos de nefrotoxicidad, por lo -- que cabría preguntarse: ¿Cuál es la utilidad de la ultra -- sonografía renal para detectar datos de nefrotoxicidad se -- cundarios al uso del Cis-platino?

RAZONAMIENTO DEL TRABAJO

- 1.- El Cis-platino es un agente antineoplásico que produce nefrotoxicidad y puede ocasionar alteraciones renales estructurales tanto microscópicas como macroscópicas.
- 2.- El ultrasonido a nivel renal es capaz de detectar -- cambios estructurales diversos.
- 3.- Por lo tanto, puede utilizarse la ultrasonografía renal para detectar alteraciones renales estructurales secundarias al efecto nefrotóxico del Cis-platino.

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA.

Los pacientes que reciben Cis-platino pueden presentar lesión renal estructural, la cual es detectada por estudios de laboratorio en forma oportuna por lo que la ultrasonografía renal no tiene utilidad.

HIPOTESIS ALTERNA.

La ultrasonografía renal es igual o mejor que las pruebas funcionales renales para la detección de nefrotoxicidad secundaria a la aplicación de Cis-platino.

MATERIAL Y METODOS

RECURSOS HUMANOS.

Criterios de Inclusionés:

Se estudiaron 10 pacientes entre la edad de dos años- a 14 años, con el diagnóstico de Malignidad, a cargo del- servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Cen- tro Médico La Raza del IMSS., todos tratados con Cis-pla- tino; en el período comprendido del 23 de septiembre de - 1987 al 11 de febrero de 1988, sin daño renal funcional - previo.

Criterios de No Inclusionés:

No se incluyeron a los pacientes con daño renal fun- cional previo de otra etiología que fuera o no secundaria a la administración de Cis-platino.

Pacientes candidatos a manejo con Cis-platino pero -- con datos clínicos o de laboratorio de insuficiencia re- nal.

Criterios de Exclusionés:

Se excluyeron de la muestra a los pacientes que habiérn dose iniciado en el estudio, fallecieron antes de la toma- del siguiente ultrasonido 3 semanas después; a pacientes - que posterior al primer ultrasonido presentaron datos de - lesión renal funcional por tratamiento previo con Cis-pla- tino, actividad tumoral renal u otra causa.

RECURSOS MATERIALES.

Se utilizó el equipo de ultrasonografía del Servicio de Radiología del Hospital General Centro Médico La Raza del IMSS., así como el material fotográfico necesario para conservar la imagen renal de cada uno de los ultrasonidos efectuados a los pacientes antes y después de la administración del Cis-platino.

Se utilizó una hoja de captación de datos con la siguiente información: Nombre, cédula, diagnóstico, sexo, edad, peso, talla, superficie corporal, estudios de laboratorio de funcionamiento renal, dosis de Cis-platino con fecha de administración y resultados de los estudios ultrasonográficos.

MÉTODOS

Se llevó a cabo como un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y comparativo.

El criterio de selección de los pacientes se basó en que fueran candidatos para la administración de Cis-platino según el tipo y comportamiento de tumor y que llenaran los criterios de inclusión. Los pacientes seleccionados - para recibir Cis-platino, fueron sometidos previamente a la rutina del Servicio de Oncología Pediátrica, que consiste en efectuar pruebas de laboratorio de funcionamiento renal para asegurar una función adecuada, posteriormente fueron sometidos a un esquema de sobrehidratación en forma continua 24 horas antes y después de la dosis como una medida preventiva que tiene la finalidad de reducir - los efectos nefrotóxicos del Cis-platino.

La dosis de Cis-platino administrada en cada uno de - los pacientes fué de 120 mg/m^2 de superficie corporal.

Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les efectuó dos estudios ultrasonográficos renales bilaterales. Uno antes de la administración - del Cis-platino y otro 3 semanas después de la misma y antes de la dosis subsecuente. Cada uno de los estudios ultrasonográficos efectuados, fueron fotografiados. En cada uno de ellos se efectuaron mediciones de ambos riñones, - tanto en su plano transversal a nivel hilar como longitudinal, para obtener matemáticamente en base a éstas, el - volumen renal en cm^3 (33) (Figura 1). Se observó conjuntamente la existencia de cualquier cambio en la ecogenidad renal, así como la relación entre corteza y médula característica según la edad de cada uno de los pacientes - (35).

EVALUACION.

La edad, sexo y diagnóstico de cada paciente se evaluó por estadística descriptiva.

Los volúmenes renales obtenidos matemáticamente a -- partir de las mediciones ultrasonográficas, antes y después de la dosis de Cis-platino, se evaluó por estudio - paramétrico con el método de "t" de student para muestras pareadas.

RESULTADOS

Se estudió un total de 10 pacientes. Se encontraron en un rango de edad de dos años a 14 años, con un promedio global de 9.3 años (Tabla 1). En lo que respecta a sexo se encontró una relación de 2.3 : 1 (Tabla 2). Dentro de los diagnósticos establecidos predominó el Sarcoma Cateogénico en 4 pacientes, seguido de Sarcoma de -- swing en 3 pacientes y tumor de senos endodérmicos, hepatoblastoma y tumor de células germinales en un paciente para cada diagnóstico respectivamente (Tabla 3).

Se analizaron los volúmenes renales obtenidos a partir de las mediciones ultrasonográficas de ambos riñones antes y después de la aplicación del Cis-platino, los cuales demostraron que existió una diferencia estadísticamente significativa entre el volumen obtenido antes de la dosis y después de ésta, en forma global para ambos riñones. Para el riñón derecho de $P < 0.01$ y para el izquierdo de $P < 0.02$, con respecto al volumen renal previo a la dosis de Cis-platino administrada.

DISCUSION

El siguiente trabajo se realizó con la finalidad de demostrar la utilidad de la ultrasonografía para valorar cambios estructurales renales en los pacientes que reciben Cis-platino, ya que es un fármaco nefrotóxico y la detección de este efecto secundario negativo, se ha valorado por medio del laboratorio a través de pruebas funcionales renales; sin embargo se ha visto que existen otros estudios que podrían detectar en forma más temprana su toxicidad, como la urografía excretora y la gammagrafía (30). Actualmente se estudia el valor de la ultrasonografía para evaluar el funcionamiento renal (31,32) no estudiado específicamente en pacientes tratados con Cis-platino, sin embargo en el presente trabajo se demostró una diferencia significativa en el volumen renal global de los pacientes después de una dosis de Cis-platino, encontrándose todos ellos con pruebas de funcionamiento renal normales antes y después del estudio, por lo que en este caso la única forma de poder comprobar que esta disminución del volumen renal es sinónimo de lesión renal, es practicando la biopsia renal.

Si realmente en el futuro se pudiera establecer que la ultrasonografía renal proporcione información más precoz acerca de una lesión renal estructural y repercusión funcional, redundaría en una mejor vigilancia, brindando les mayor calidad de vida a los pacientes, que dentro de su tratamiento antineoplásico reciben Cis-platino.

CONCLUSIONES

- 1.- Existe una diferencia estadísticamente significativa en el volúmen de ambos riñones antes y después de la aplicación de una dosis de Cis-platino.
- 2.- En este estudio aún cuando se demostró diferencia en el volúmen renal, no se puede establecer el rango de disminución para determinar la existencia de lesión renal.
- 3.- Se requiere de un estudio prospectivo y longitudinal con pacientes vírgenes de tratamiento con Cis-platino, en los que se efectúe mediciones previas y posteriores a la aplicación del Cis-platino con controles subsiguientes de laboratorio, para detectar si es posible con la ultrasonografía lesión renal en forma más precoz que con los estudios de laboratorio utilizados hasta el momento.

PLANOS ESTANDARIZADOS EN BIOMETRIA RENAL

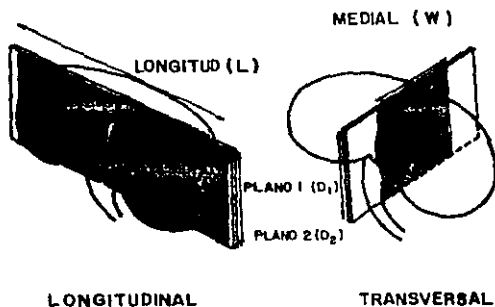


FIGURA 1: Medidas renales ultrasonográficas. Fórmula para el cálculo del volúmen en un elipsoide.

$$\text{Volúmen renal (ml)} = l \times w \times \frac{D1 + D2}{2} \times 0.523$$

L = Longitud máxima bipolar; W = Media máxima en la región hiliar; D = Espesores máximos en los planos -

D1 = Plano transversal, D2 = Plano medial.

(pediatr Radio; 1985; 15:38-43).

T A B L A I

DISTRIBUCION POR EDAD

EDAD	NUMERO DE PACIENTES
0 - 5a	1
5a 1d-10a	6
10a 1d-15 a	3
TOTAL	10

a= años.

j= días.

X= 9.3 años.

RANGOS: dos años a 14 años.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

T A B L A 2

DISTRIBUCION POR SEXO

SEXO	NUMERO DE PACIENTES
MASCULINO	7
FEMENINO	3
TOTAL	10

RELACION MASC/FEM: 2.3 : 1.

T A B L A 3

DISTRIBUCION POR DIAGNOSTICOS

DIAGNOSTICOS	NUMERO DE PACIENTES
SARCOMA OSTEOGENICO	4
SARCOMA DE EWING	3
TUMOR DE SENCOS ENDODERMICOS	1
TUMOR DE CELULAS GERMINALES	1
HEMATOBLASTOMA	1
TOTAL	10

BIBLIOGRAPHY:

- 1.- Champion J, Green AA, Pratt EB: Cisplatin: An effective therapy for unresectable or recurrent hepato -- blastoma. Proc Am Soc Clin Oncol 1982; 23:173-5.
- 2.- Pratt EB, Kaleya RL: Pharmacokinetic evaluation of -- cisplatin in children with malignant tumors: A phase II study. Cancer Treat Rep 1981; 65:1021-26.
- 3.- Hayes FA, Brian K, Jones BR, Schwartz MK: Clinical evaluation of sequentially schedule cisplatin and VM-- 26 in neuroblastoma. Cancer 1981; 48: 1715-20.
- 4.- Jaffe N, Chluten DA, Green AA: Osteosarcoma: Control of the primary tumor with intra-arterial cisplatin. Proc Am Assoc Cancer Res 1980; 21:197-100.
- 5.- Michael MK, Weinwer MK, Jacobs Ch: Mechanism of cis-- platinum nephrotoxicity. Fed Proc 1983; 42(13):2974-B.
- 6.- Laboratorios Bristol de México S.A: Manual de Manejo del Platino 1967; 1:1-12.
- 7.- Lock EJ, Laszlo JI: The structure of cisplatin and anti cancer agents and their metabolites. J Clin Hematol - Oncol 1977; 7:63-78.
- 8.- Rozenzweig MA, Rich WW, Krebs H: Cis-diamminodichloro platinum (II). A new anticancer drug. Ann Intern Med- 1977; 86:803-12.
- 9.- Rosenberg EA, Littlewood JD, Smith AF: Fundamental -- study with cisplatin. Cancer 1985; 55:2303-16.
- 10.- Leherer PJ, Book LM: Cisplatin. Ann Intern Med 1984; 100:704-13.
- 11.- Javadpour N: Pharmacology and clinical applications - of cisplatin. Urology 1985; XXV:155-60.

- 12.- Richard SW, Fritchard JJ, Farrar MN: Renal toxicity of cisplatin in children. *J Pediatr* 1985; 106(4): 659-63.
- 13.- Aolla F, Ianato M, Sacuto JJ: Antiemetic activity of two different high-dose of metoclopramide on cisplatin-treated patients. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1353-7.
- 14.- Laszlo J: Nausea and vomiting as major complication of cancer chemotherapy drugs. 1983; 25(suppl 1):1-7.
- 15.- Finley AS, Valtin H, Dodge WF: Cisplatin nephrotoxicity: a summary of prevention interventions. *Drug Intel Clin Pharm* 1985; 19(5):392-7.
- 16.- Swinson CF, Gralla RJ: Cis-platinum and distal renal failure tubule toxicity. *N Z Med J* 1985; 22:96 (770):375-6.
- 17.- Ciferman JJ, Hallenbrech D: Acute effects of cisplatin on renal function. *Cancer Chemother Pharmacol* 1984; 12(1):36-8.
- 18.- Moroso RJ: A review of cisplatin ototoxicity. *J Otolaryngology* 1982; 12: 365-9.
- 19.- Fausti SA, Schetcher MA, Rappaport BA, Frey RH, Frack IM, Moss SB: Early detection of cisplatin ototoxicity. *Cancer* 1984; 224-31.
- 20.- Mc Hany VA, Thibadoux G, Hayes FA, Green AA: Hearing-loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *J Pediatr* 1983; 102:314-7.
- 21.- Kelsen DF, Michael W: Cis-platinum nephrotoxicity. - Correlation with plasma platinum levels concentration. *Am J Clin Oncol* 1985; (9):77-80.

- 22.- Meijer J, Kim KE, Chantler G.: Cis-platinum-induced nephrotoxicity. *Neth J Med* 1982; 25(8):262-9.
- 23.- Bjornsons DC, Burl MC: Cis-platinum-induced massive renal tubular failure with wastage of serum electrolytes. *Clin Pharm* 1983; 2(1):60-3.
- 24.- Bachley JD, Chiuten DM: Renal and electrolytes disturbance associated with cis-platinum. *Ann Intern - Med* 1981; 95(5):628-32.
- 25.- Appenroth D.: Age differences in cis-platinum nephrotoxicity. *Toxicology* 1984; 28(4):343-53.
- 26.- Allen GC, Altman AM, Schwart MN: Effect of cis-platinum on the transepithelial potential difference - of rat distal tubule. *Kidney Int* 1985; 27(6):842-7.
- 27.- Krakoff IH: Nephrotoxicity of cis-platinum (II). -- *Cancer Treat Rep* 1979; 63(9-10):1523-5.
- 28.- Swaisch CP, Weiner MW: Cis-platinum and distal renal tubule toxicity. *N Z Med J* 1985; 22:375-8.
- 29.- Ozols RF, Harmon WE: High-dose cisplatinum in hypertonic saline. *Ann Intern Med* 1984; 66:19-24.
- 30.- Friedman AC, Everett ML, Laitin MM: Cis-platinum: - Another cause of bilateral small kidneys. *Urology* - 1980; 16(6):584-6.
- 31.- Higashi: Evaluation of renal function by ultrasonography. *Rinsho Hoshasen* 1986; 31(5):611-5.
- 32.- Len ML: Evaluation of renal failure with ultrasound. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih* 1985; 64(1):68-79.
- 33.- Dinkel SM, Ertel MM, Dittrich HP, Berres M: Kidney-size in childhood. Sonographical growthcharts for - kidney length and volume. *Pediatr Radiol* 1985; 15 - (1):38-43.

- 34.- Bakran D: Ultrasonography and computed tomography in the evaluation of the acutely ill pediatric patient. Radiol Clin North Am 1983; 21(3):527-50.
- 35.- Hayden CK, Frech RS, Santacruz EG, Brouhard B, Swigchuk LE, Ahrendt DK: Ultrasonographic evaluation of the renal parenchyma in infancy and childhood. Radiology 1984; 152(2):413-7.
- 36.- Antonelli A: Ultrasonographic diagnosis of renal pathology. Minerva Nefrol 1983; 30(3):182-93.
- 37.- LeQuesne GM, Erwing BB: Patterns of ultrasonography abnormality in the renal parenchyma in childhood. - Ann Radiol 1978; 21:225-15.