



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS  
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**“Empleo de biomarcadores urinarios para la detección oportuna de  
nefrotoxicidad por cisplatino”**

Tesis que presenta

**Q.F.B CARMEN FABIOLA CAMACHO MORALES**

Para obtener el grado de

**MAESTRA EN CIENCIAS**

En la especialidad de

**FARMACOLOGÍA**

Directores de la tesis:

**Dr. Gilberto Castañeda Hernández**

**Dra. Mara Medeiros Domingo**

Ciudad de México

Diciembre 2017

El presente trabajo de investigación se realizó bajo la dirección del Dr. Gilberto Castañeda Hernández y la Dra. Mara Medeiros Domingo.

El desarrollo experimental se llevó a cabo en el Laboratorio 34 del departamento de Farmacología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Zacatenco y en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

## Dedicatorias

A mi familia y amigos, a todos aquellos que han estado presentes y me han ayudado a crecer. A mi madre por todo su apoyo, su confianza y por darnos siempre lo mejor. A mi padre, por todo su legado, por siempre dejarme ser curiosa, por los años que estuvimos juntos.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por la  
beca otorgada para la realización de este proyecto.

## Agradecimientos

Al Dr. Gilberto Castañeda y a la Dra. Mara Medeiros por permitirme estar a bordo de su barco, por dejarme explorar y vivir la ciencia.

Al laboratorio 34, Lulú, Paty, Alan, Juan, Suset, Alan Martín, José, Eduardo, Vicky, Ari y Lorena por sus aportaciones y consejos.

Al laboratorio de investigación en nefrología, Anita, Cris, Itzel, Linda, Lauris, por ser tan acogedoras, por todo el conocimiento compartido, por el apoyo, por hacerme sentir como en casa, por hacerme más fuerte.

A mis compañeros de maestría Alan, Iroel, Juan, Luis, Mario, por los desvelos compartidos, por a pesar de las circunstancias mantenernos juntos en esta travesía.

A Zabdiel Ramos, por ser una de las mejores serendipias, por el apoyo en los desvelos y el estrés, por ser mi mayor inspiración.

A mis amigos porque aún con la ausencia física, siempre tuvieron palabras y motivos para estar aquí, por esos cafés espontáneos y esas largas pláticas sobre la vida.

A Arlen y Alex por enseñarme que la vida es más bonita cuando aprendes a volar.

## ÍNDICE GENERAL

Índice general.....	III
Resumen.....	VI
1 Introducción.....	1
1.1 Cáncer.....	2
1.1.1 Cáncer Infantil.....	3
1.1.2 Cáncer Infantil en México.....	5
1.1.3 Tratamiento del Cáncer.....	8
1.2 Cisplatino.....	11
1.2.1 Mecanismo de acción.....	11
1.2.2 Usos y dosificación.....	12
1.2.3 Farmacocinética.....	13
1.2.4. Efectos adversos.....	14
1.2.4.1 Ototoxicidad.....	15
1.2.4.2 Neurotoxicidad.....	15
1.2.4.3 Nefrotoxicidad.....	16
1.3 Lesión Renal Aguda.....	18

1.4 Biomarcadores.....	19
1.4.1 Biomarcadores de daño renal.....	20
2. Justificación.....	22
3. Hipótesis.....	24
4. Objetivos.....	25
4.1 Objetivo general.....	25
4.2 Objetivos específicos.....	25
5. Metodología.....	26
5.1 Población blanco.....	26
5.1.1 Criterios de selección de pacientes.....	26
5.2 Recolección de muestras.....	27
5.3 Determinación de MCP-1.....	27
5.4 Determinación de NGAL.....	29
5.5. Determinación de Microalbuminuria.....	30
5.6 Determinación de electrolitos séricos, creatinina sérica y tasa de filtración glomerular.....	31
6. Resultados.....	34

7. Discusión de resultados.....	51
8. Conclusiones.....	60
9. Perspectivas.....	61
10. Bibliografía.....	62

## Resumen

El cáncer infantil es una de las afectaciones más graves a nivel mundial, se estima que de entre 175 000 a 250 000 nuevos casos son reportados al año. En México el cáncer infantil es un problema de salud pública al ser la segunda causa de muerte entre niños de 5 a 14 años de edad, con más de 5,000 casos nuevos diagnosticados anualmente, una prevalencia de 23,000 casos y una tasa de mortalidad de más de 2,000 defunciones anuales.

Uno de los tratamientos de primera elección para tumores sólidos es el cisplatino, cuyo mecanismo de acción es la formación de aductos y por ende la disfunción de distintos mecanismos moleculares, que desencadenan en la muerte celular.

La nefrotoxicidad ejercida por cisplatino se debe a que existen transportadores que provocan que haya una concentración de hasta cinco veces mayor que en sangre, provocando desordenes electrolíticos, daño tubular y disminución en la tasa de filtración glomerular. Dentro de las afectaciones más graves se encuentra la lesión renal aguda, cuya detección se hace por medio de un incremento súbito en la concentración de creatinina sérica, lo cual es inespecífico debido a que esta se puede ver afectada por factores como el estado nutricional, la cantidad de masa muscular, el estado de hidratación, el tratamiento con algunos fármacos entre otros.

Actualmente es imperativo el uso de biomarcadores que permitan hacer un diagnóstico oportuno, debido a que cuando se detecta la lesión renal, esta es irreversible.

El presente estudio se realizó en conjunto con el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, se determinaron los biomarcadores urinarios MCP-1, NGAL y microalbuminuria, se observó una diferencia significativa entre la muestra basal y pos quimioterapia en MCP-1, NGAL no mostro diferencia significativa entre los grupos, en tanto que microalbuminuria muestra una diferencia significativa entre la muestra basal y a 12 meses. Por lo que se sugiere que MCP-1 junto con la determinación de electrolitos séricos, microalbuminuria y el cálculo de la tasa de filtración glomerular pueden ser una batería de pruebas para la determinación de daño renal en pacientes pediátricos con cáncer tratados con cisplatino.





# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Cáncer

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer es el término para definir a un grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo, cuya característica principal es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, en un proceso denominado metástasis<sup>1</sup>.

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo, en el año 2015 se le atribuyeron 8.8 millones de defunciones; siendo los principales causantes: el cáncer de pulmón, hepático, colorrectal, gástrico y mamario.

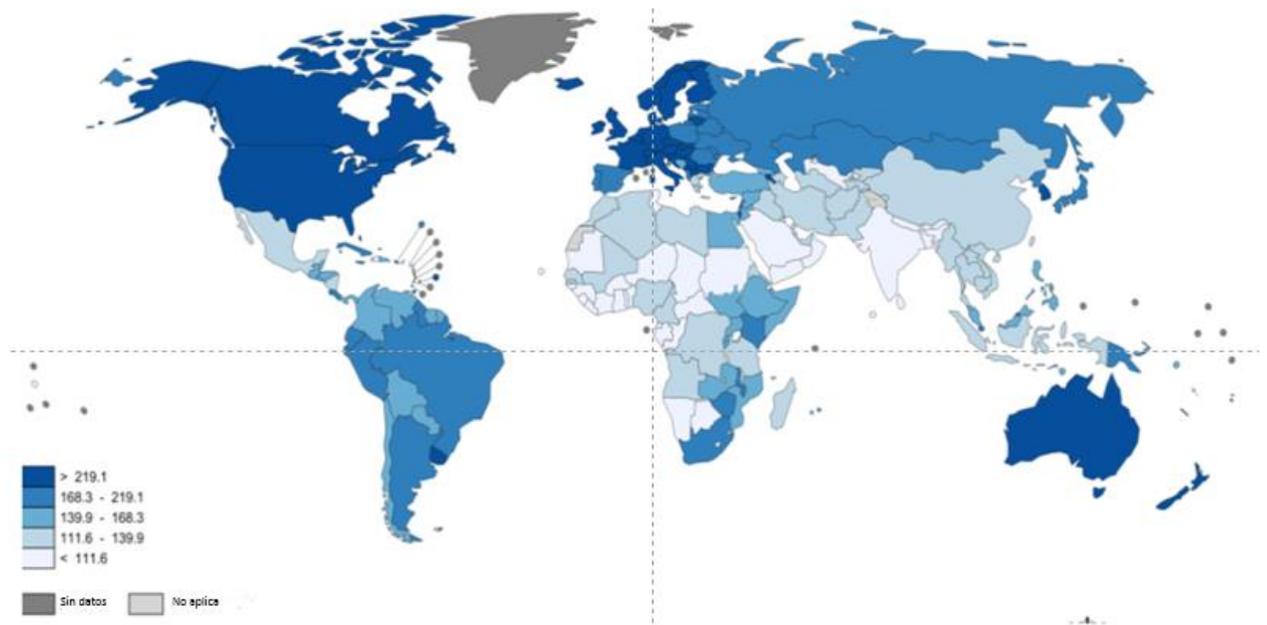


Figura 1. Incidencia de cáncer en mujeres en el año 2012. IARC, GLOBOCAN 2012<sup>2</sup>.

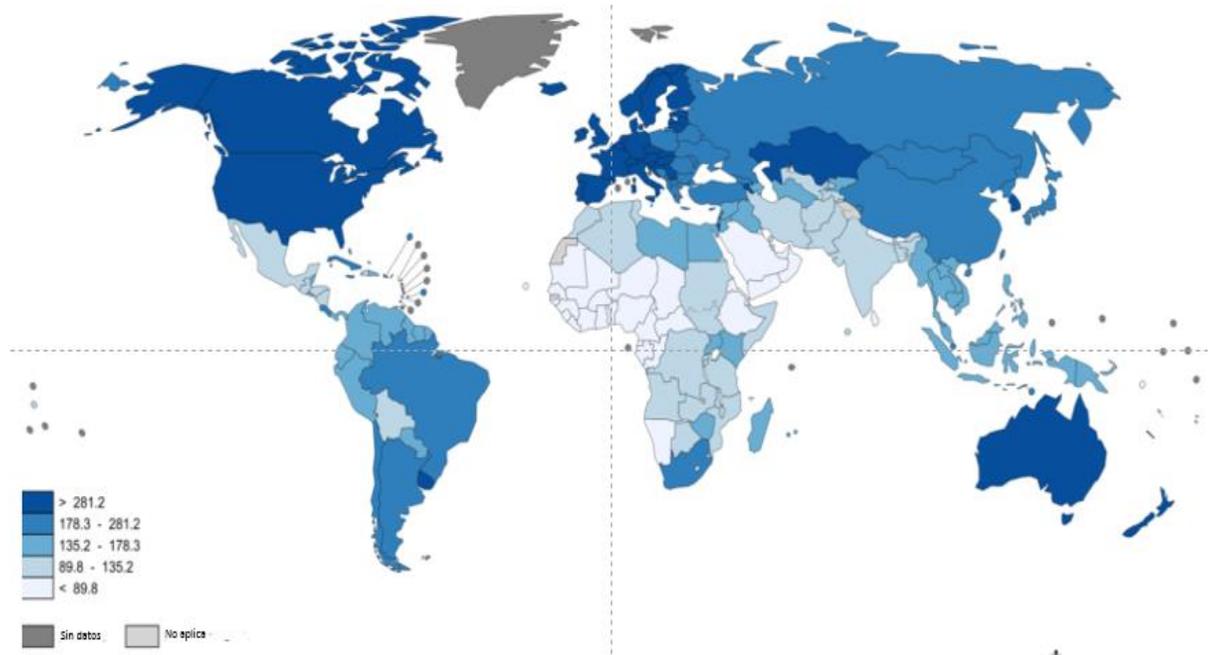


Figura 2. Incidencia de cáncer en hombres en el año 2012. IARC GLOBOCAN 2012 <sup>2</sup>.

### 1.1.1 Cáncer Infantil

El cáncer infantil es un problema de salud a nivel mundial, se estima que de entre 175 000 a 250 000 nuevos casos son reportados al año. El 90% de estos casos ocurren en países en vías de desarrollo, así mismo existe una desalentadora diferencia entre el porcentaje de sobrevivencia, teniendo que en países desarrollados es mayor al 80%, en tanto que en países en vías de desarrollo es de aproximadamente un 20% <sup>3</sup>.

Dentro de los factores que contribuyen a esta brecha son el desconocimiento y la falta de información acerca del cáncer en la población general, diagnósticos tardíos y/o erróneos, una infraestructura sanitaria débil, personal de salud poco capacitado y el alto costo y morbilidad del tratamiento.

Aunque el cáncer infantil es poco frecuente, ya que representa entre un 0,5% a un 4,6% de la carga total de mortalidad, es de las principales causas de defunción en niños <sup>4</sup>. Se sabe que a nivel mundial, el cáncer infantil es la segunda causa de muerte sólo precedido por accidentes.

A través del proyecto GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la investigación en cáncer (IARC por sus siglas en inglés), se estimó que para el año 2012 la incidencia de cáncer en menores de 15 años en el mundo fue de 88 casos por millón de habitantes. Las leucemias ocuparon el primer lugar

(31%), seguidas por los linfomas (15%), tumores del Sistema Nervioso Central (SNC) (13%), renales (6%) y hepáticos (2%) <sup>2,5</sup>.

Así mismo se estimó que la mortalidad por cáncer en menores de 15 años de edad en el año 2012 fue de 43 muertes por millón; de acuerdo con el tipo de cáncer, las leucemias estuvieron en primer lugar con 35% de las muertes, seguidas por los linfomas (12%), los tumores del SNC (14%), los renales (7%), y los hepáticos (2%) <sup>2,5</sup>.

En cuanto a las cifras de mortalidad se observa una variación entre continentes, por ejemplo en África la mortalidad fue 17% superior, mientras que en Europa y en América fue 33% y 9% respectivamente más baja que a nivel mundial (Tabla 1)<sup>5</sup>.

Tabla 1. Mortalidad estimada por tipo de cáncer a nivel mundial y por continente para 2012<sup>5</sup>.

Tipo de cáncer	Mundial	Mortalidad* por continente				
		África	Asia	Oceanía	Europa	América
Todos los tipos de cáncer (excepto melanoma)	4.3	5.0	4.3	3.1	2.9	3.9
Leucemia	1.5	0.7	1.9	0.8	0.9	1.6
Linfoma No-Hodkin	0.4	0.8	0.3	0.4	0.1	0.2
Linfoma de Hodkin	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
Sistema Nervioso Central	0.6	0.3	0.6	0.5	0.9	0.8
Renal	0.3	0.7	0.2	0.1	0.1	0.1
Hepático	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
Sarcoma de Kaposi	0.1	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0

\*Mortalidad estimada por cada 100 000 menores de 15 años.

### 1.1.2 Cáncer Infantil en México

A pesar de que el cáncer infantil es poco frecuente (sólo el 5% de todos los tumores malignos ocurren en niños), en México el cáncer es un problema de salud pública al ser la segunda causa de muerte entre niños de 5 a 14 años de edad, con más de 5,000 casos nuevos diagnosticados anualmente, una prevalencia de 23,000 casos y una tasa de mortalidad de más de 2,000 defunciones anuales<sup>6</sup>.

Desafortunadamente, el 70% de los casos de cáncer en menores de 18 años en México se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que incrementa considerablemente el tiempo y costo del tratamiento, disminuyendo de manera importante la posibilidad de curarse.

Los tipos de cáncer prevalentes en México, son las leucemias, que representan el 48.3% de los casos, seguido por los linfomas (12%), tumores del SNC (9.9%), de células germinales (7.0%) y óseos (4.7%) (Figura 3).

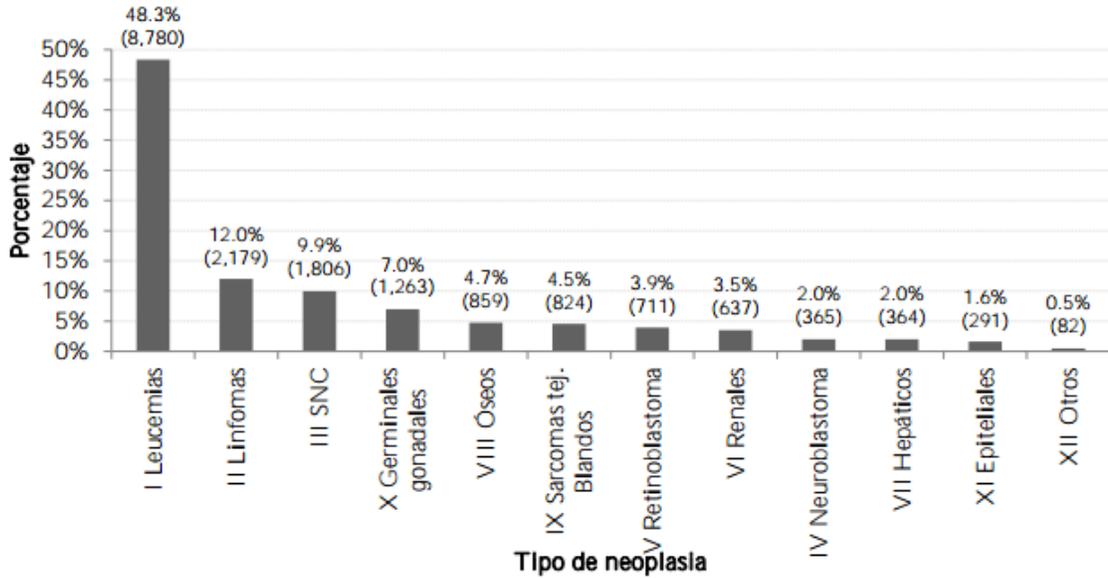


Figura 3. Porcentaje de casos por tipo de tumor en menores de 18 años (2008-2014)<sup>6</sup>.

De acuerdo al análisis en más de 18,000 pacientes tratados en México durante los últimos 7 años (2008-2014), se observó que la sobrevida a 5 años para todos los tipos de cáncer es de 50%, mientras que en los países desarrollados se encuentra en niveles superiores al 80%. La sobrevida a cinco años para linfoma es de 60%, mientras que para tumores sólidos es de 26%, misma cifra que reportaban los países desarrollados en 1950<sup>6</sup>.

A pesar de contar con los mismos criterios de acreditación para unidades médicas y los mismos programas universitarios en las residencias médicas, existen estados donde la sobrevida general es del 60% mientras que en otros es incluso menor al 10% (Figura 4).

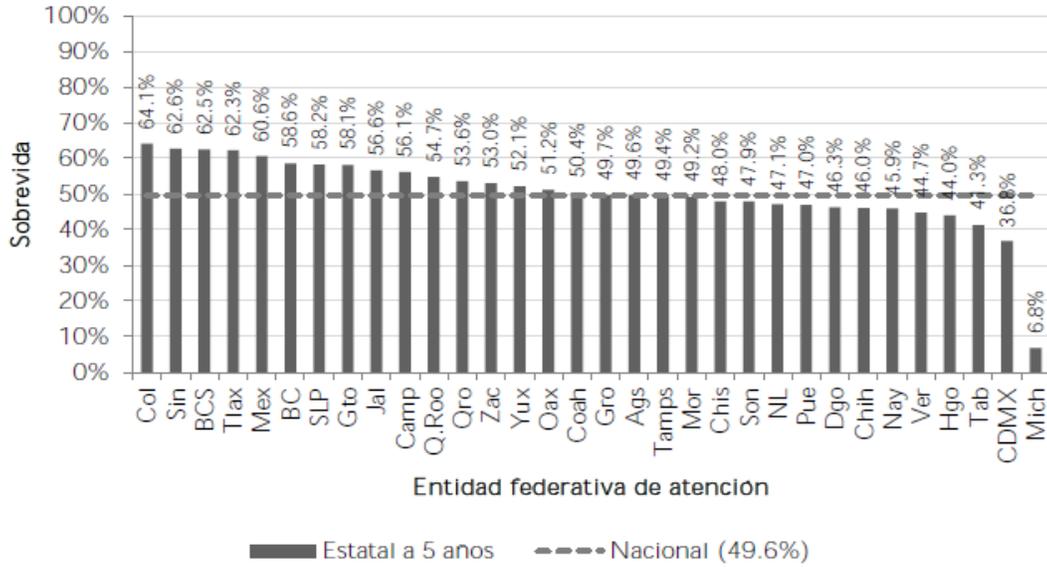


Figura 4. Porcentaje de sobrevivida al quinto año de diagnóstico, por entidad federativa de atención (2008-2014)<sup>6</sup>.

Entre 2008 y 2014, del total de 313,657 defunciones en menores de 18 años de edad, el cáncer representó la 14<sup>a</sup> causa de muerte en menores de un año, la 5<sup>a</sup> causa de muerte en el grupo de edad de 1 a 4 años, la 2<sup>a</sup> causa de 5 a 14 años, y la 3<sup>a</sup> en el grupo de 15 a 17 años<sup>6</sup>.

### 1.1.3 Tratamiento del cáncer

El diagnóstico correcto del cáncer es esencial para poder prescribir un tratamiento adecuado y eficaz. De acuerdo con la OMS el objetivo principal es curar el cáncer o prolongar en lo posible la vida del paciente, teniendo como opciones de tratamiento la cirugía, radioterapia y quimioterapia. Otro objetivo importante es mejorar la calidad de vida del paciente, lo cual se puede lograr ofreciéndole cuidados paliativos y apoyo psicosocial<sup>1</sup>.

La cirugía es el tratamiento más efectivo en tumores primarios localizados; cuando se utiliza como tratamiento único, este tiene un porcentaje de curación mayor comparado con otros, ya que el 100% de las células que son extirpadas mueren<sup>8</sup>. Sin embargo, la cirugía no es factible para todos los tipos de cáncer, además de representar un riesgo inminente a la vida del paciente.

La radioterapia es capaz de destruir a las células cancerosas o hacer lento su crecimiento al dañar el ácido desoxirribonucleico (ADN). Las células cancerosas con un ADN dañado por completo ejercen mecanismos que desencadenan en la muerte celular o la detención del ciclo celular<sup>8</sup>.

A diferencia de la radioterapia o la cirugía, los medicamentos quimioterapéuticos pueden tratar el cáncer que ha hecho metástasis, ya que viajan por todo el torrente sanguíneo. Actualmente dentro de la quimioterapia se encuentran dos alternativas: la terapia dirigida y la quimioterapia sistémica<sup>9</sup>.

Las terapias dirigidas, actúan preferentemente sobre las células tumorales, estas como se sabe tienden a tener características que las difieren de las células normales, en tanto que también son capaces de crear un “microambiente tumoral” que las ayuda a sobrevivir. Por lo que al inhibir una de estas características se puede disminuir el crecimiento y la progresión tumoral <sup>10</sup>. En la figura 5 se ilustran los grupos de medicamentos que actúan de forma dirigida.

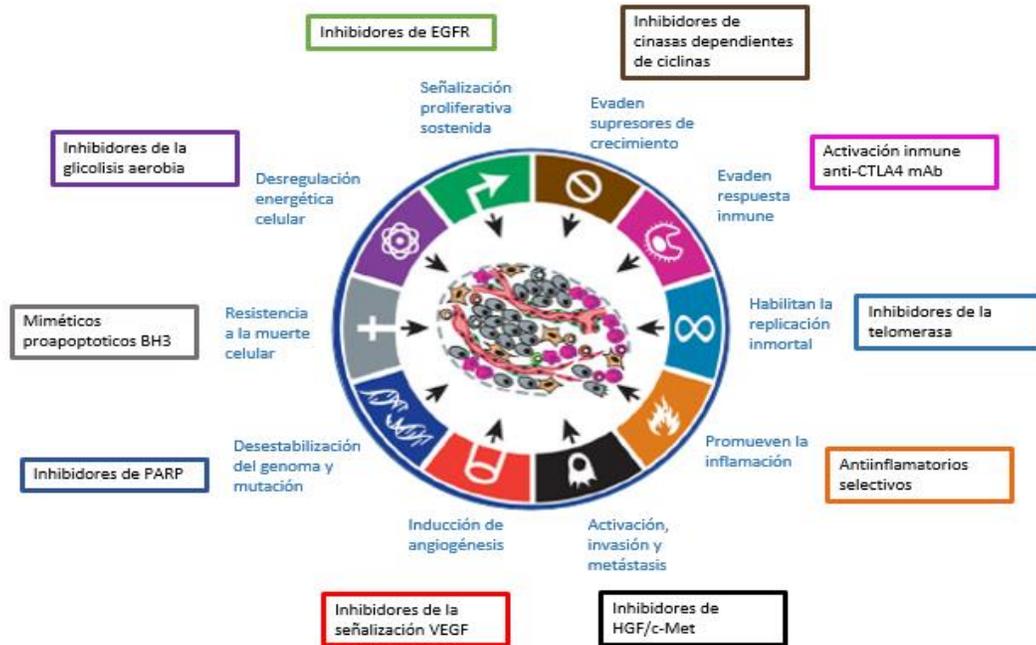


Figura 5. Terapia dirigida a capacidades funcionales de las células tumorales. Modificado de Hanahan 2011 <sup>10</sup>.

Por otro lado la quimioterapia sistémica, afecta no solamente a las células tumorales, sino también a las células normales que se encuentran en fases específicas del ciclo celular, por lo que la presencia de efectos adversos es

más frecuente en los tipos celulares que tienen una tasa de recambio más corta <sup>11</sup>.

El grupo de fármacos que conforma a la quimioterapia sistémica contempla a: los fármacos específicos del ciclo celular (antimetabolitos, inhibidores de los microtúbulos, inhibidores de la topoisomerasa, etc), los fármacos inespecíficos del ciclo celular (agentes alquilantes, antibióticos antitumorales, complejos de platino) y otros fármacos (hormonas esteroideas y sus antagonistas) <sup>12-13</sup>.

## 1.2 Cisplatino

El cisplatino o cis-diaminodicloroplatino (CDDP) (Figura 6) es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado en el tratamiento de los tumores sólidos en pediatría<sup>14</sup> y fue el primer compuesto con platino aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer en 1978.

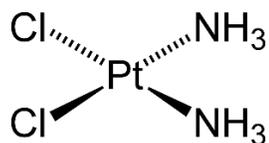


Figura 6. Estructura química del cisplatino.

### 1.2.1 Mecanismo de acción

El cisplatino es un antineoplásico perteneciente al grupo de los agentes alquilantes, se denominan así debido a su capacidad para adicionar grupos alquilo a grupos electronegativos bajo ciertas condiciones en las células<sup>14-17</sup>.

Al ser un agente alquilante, ejerce su mecanismo de acción por tres formas diferentes<sup>15-18</sup>:

- 1) Unión de grupos alquilo a bases del ADN, lo que provoca que el ADN sea fragmentado mediante enzimas reparadoras, evitando así la síntesis de ADN y la transcripción del ARN (del ADN afectado).
- 2) Daño al ADN a través de la formación de enlaces cruzados, lo que impide que las cadenas del ADN se separen para la síntesis o la transcripción, y

3) La inducción del emparejamiento incorrecto de los nucleótidos, conduciendo a mutaciones.

### 1.2.2 Usos y dosificación

Los usos del cisplatino son diversos, debido a que en la actualidad sigue siendo uno de los agentes quimioterapéuticos de primera línea para el tratamiento de: cáncer cervical, seno, pancreático, esofágico, pulmón, estomago, vías hepatobiliares, ovario, testículo, anal, carcinomas, hepatoblastomas, meduloblastomas, neuroblastomas, sarcomas, entre otros<sup>11, 14-21</sup>.

Su administración es por infusión intravenosa y la dosificación depende del tipo de cáncer, así como el estadio en el que se encuentre. En monoterapia, se recomiendan los siguientes regímenes<sup>18, 22</sup>:

- Dosis única de 50 a 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 3-4 semanas;
- De 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>·día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

Si el cisplatino se usa en quimioterapia de combinación la dosis de cisplatino debe reducirse. Una dosis típica son 20 mg/m<sup>2</sup> o más una vez cada 3-4 semanas<sup>22</sup>.

### 1.2.3 Farmacocinética

Después de una dosificación de cisplatino de entre 20 a 120 mg / m<sup>2</sup>, las concentraciones de platino son más altas en órganos como: hígado, próstata y riñón; en comparación con vejiga, músculo, testículo, páncreas, bazo, intestinos, corazón, pulmón, cerebro y cerebelo donde las concentraciones son más bajas. La vida media del cisplatino es de 30 minutos en plasma después de la administración. El platino está presente en los tejidos hasta 180 días después de la última administración<sup>17,18, 23</sup>.

El cisplatino no experimenta una unión instantánea y reversible a proteínas plasmáticas, sin embargo, el platino por sus características químicas es capaz de unirse a proteínas plasmáticas tales como: la albúmina, la transferrina y la gammaglobulina. Tres horas después de una inyección en bolo y dos horas después de una infusión de tres horas, el 90% del platino plasmático está unido a proteínas<sup>17,23,24</sup>.

El compuesto original, cisplatino, se excreta en la orina. Aunque pequeñas cantidades de platino están presentes en la bilis y el intestino grueso después de la administración de cisplatino, la excreción fecal de platino parece ser insignificante<sup>24,25</sup>.

### 1.2.4 Efectos adversos

El cisplatino como diversos medicamentos, tiende a tener efectos adversos por el mecanismo de acción que ejerce, por lo que, al ser un agente citotóxico va a ocasionar daño no solamente en las células tumorales, sino también en las células normales y sobre todo en aquellas donde la tasa de recambio es más corta.

Dentro de los efectos adversos más comunes se encuentran: náuseas, vómito, neutropenia, anemia, neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad<sup>25-37</sup>.

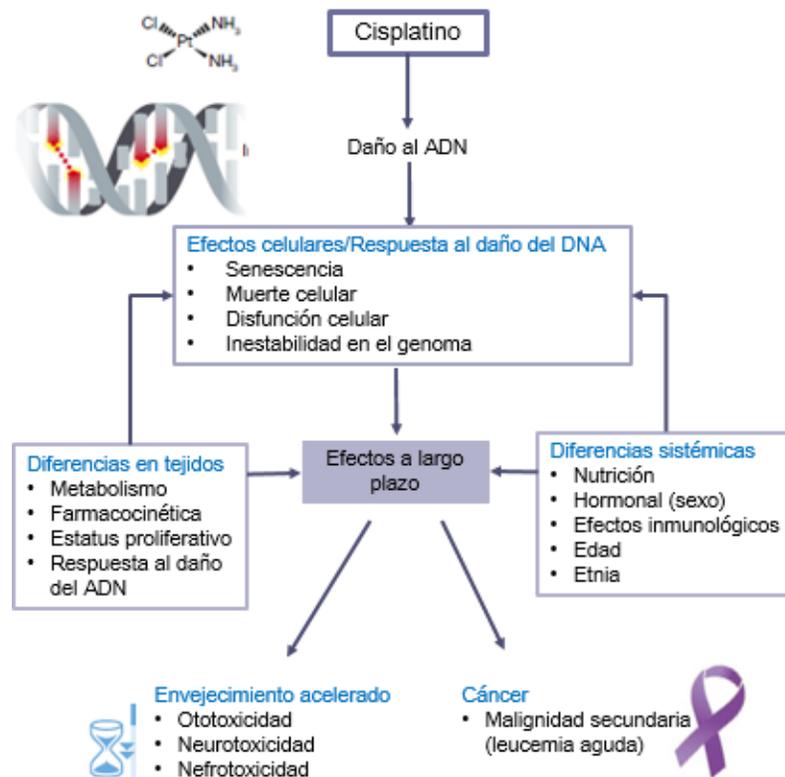


Figura 7. Efectos del cisplatino. Modificado de Nonnekens et al 2016<sup>25</sup>.

#### **1.2.4.1 Ototoxicidad**

El cisplatino es el fármaco más ototóxico que se emplea en la práctica clínica, ocasionando pérdida auditiva bilateral en 41-61% de los niños <sup>26,27</sup> y 10-25% de los adultos <sup>28</sup>. El daño inducido por el cisplatino comienza en la base de la cóclea, donde se procesan los sonidos de alta frecuencia, y procede hacia el ápice, afectando también la audición a frecuencias más bajas a medida que la dosis acumulada aumenta <sup>29-32</sup>. En la cóclea, parece inducir la generación de especies reactivas de oxígeno y / o la depleción de algunas enzimas; causando apoptosis<sup>29-31</sup>.

#### **1.2.4.2 Neurotoxicidad**

El mecanismo sobre el cómo el cisplatino produce neurotoxicidad aún no está completamente esclarecido, aunque se sugiere que se debe a la acumulación de este, dentro de los ganglios de la raíz dorsal, generando así la atrofia o pérdida de neuronas sensoriales periféricas <sup>30,33,34</sup>.

### 1.2.4.3 Nefrotoxicidad

La nefrotoxicidad por cisplatino puede manifestarse de forma aguda o crónica, se ha observado que en pacientes que han recibido una dosis de 20 mg / m<sup>2</sup> (durante un período de 4 h); ocurre una disminución del flujo renal, así como un aumento de enzimas urinarias<sup>30</sup>. Clínicamente, la nefrotoxicidad se debe a que el cisplatino daña las células tubulares proximales, ocasionando muerte celular, trastornos electrolíticos y disminución de la velocidad de filtración glomerular (VFG), además de que esta aumenta con la dosis, la frecuencia y la dosis acumulada de cisplatino <sup>30,35,36</sup>. Por lo que en estos pacientes es común observar: hipomagnesemia, hipocalcemia, e hipocalemia<sup>30,35</sup>.

Existen dos transportadores capaces de llevar el cisplatino a las células; el Ctr1 (transportador de cobre) y el OCT2 (transportador de cationes orgánicos). La presencia de estos transportadores ocasiona que en el riñón exista una acumulación de hasta 5 veces mayor que en la sangre <sup>30,35-37</sup>. Así mismo, el cisplatino genera la formación de especies reactivas de oxígeno, desacoplamiento mitocondrial y se cree que puede interaccionar con algunas enzimas antioxidantes, ocasionando que en las células haya una menor probabilidad de activación de mecanismos de defensa y por lo tanto ocurra apoptosis y por ende se pueda llegar a ocasionar una lesión renal aguda o crónica<sup>35-38</sup>.

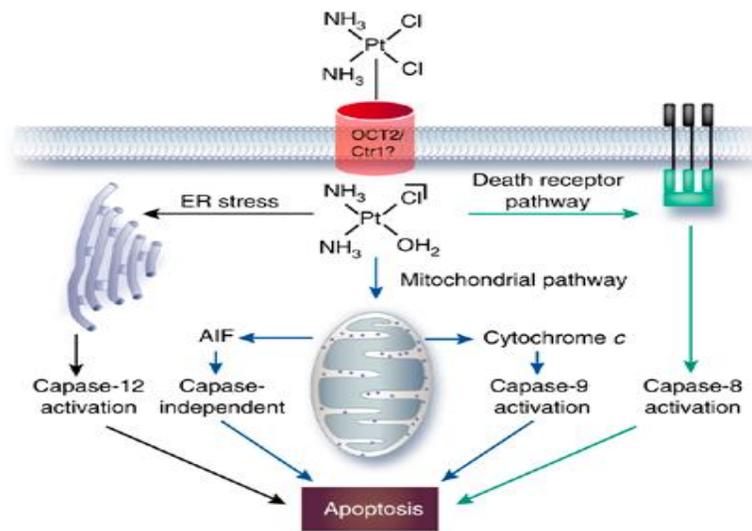


Figura 8. Mecanismos de nefrotoxicidad por cisplatino. Miller R, et al 2010<sup>38</sup>.

### 1.3 Lesión renal aguda

Los tratamientos empleados para los pacientes con cáncer, tienen alto riesgo para enfermedad renal aguda y crónica debido a la exposición a agentes quimioterapéuticos nefrotóxicos y antibióticos <sup>39,40</sup>. Algunos estudios han sugerido que el tratamiento de cáncer se asocia con daño glomerular y tubular permanente; por lo que la disminución en la función renal al año de tratamiento con cisplatino es muy frecuente <sup>38-40</sup>.

La lesión renal aguda (LRA) se refiere al a disfunción renal abrupta, con reducción súbita en la función renal que ocasiona sobrecarga hídrica, excreción renal alterada, trastornos electrolíticos y en las formas más graves requiere diálisis aguda <sup>39-41</sup>, así mismo, los pacientes con cáncer tienen una incidencia de LRA tres veces mayor que aquellos que no lo padecen <sup>41</sup>.

Actualmente la manera de diagnosticar la LRA es por una elevación súbita en la creatinina sérica<sup>41</sup>. Sin embargo, la creatinina se eleva en forma tardía en la fisiopatología de la LRA, además de que la concentración de creatinina puede verse afectada por otros factores como lo son: el estado de hidratación, algunos fármacos, la cantidad de masa muscular y el estado nutricional, por lo cual la creatinina podría no considerarse como un marcador específico de LRA<sup>39-41</sup>.

## 1.4 Biomarcadores

En 1998, el término biomarcador fue definido por un grupo de investigadores como: una característica que se mide objetivamente y se puede evaluar como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica <sup>43</sup>.

El uso de biomarcadores es imprescindible en la práctica clínica, no solo para obtener datos sobre el diagnóstico de alguna patología, sino para poder relacionar la gravedad y posiblemente la causalidad de esta. Es por esto que los biomarcadores deben cumplir con ciertas características que nos ayuden a hacer cada vez más fácil el diagnóstico de enfermedades; como son<sup>44</sup>:

- No invasivo,
- De fácil medición,
- Capaz de hacer detecciones tempranas de la enfermedad,
- Capaz de producir resultados rápidos,
- No tener un alto costo,
- No verse afectado por condiciones comorbidas,
- Alta sensibilidad,
- Especifico,
- Los niveles deben reflejar la severidad de la enfermedad.

### 1.4.1 Biomarcadores de daño renal

En años recientes ha habido mucho interés en identificar y validar nuevos marcadores de LRA que permitan establecer un diagnóstico preciso en etapas tempranas. El Dr. Zappitelli y cols. realizaron uno de los primeros estudios pediátricos, empleando nuevos biomarcadores en niños sometidos a cirugía cardíaca. Estos nuevos biomarcadores son proteínas urinarias que aumentan su expresión en las células tubulares renales en respuesta directa al daño <sup>45</sup>, de manera que proporcionan información más específica que el solamente vigilar el incremento de creatinina sérica.

Numerosos biomarcadores de lesión renal aguda han sido detectados en orina o suero, como lo son interleucina 8 (IL-8), lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilo (NGAL), molécula de daño renal 1 (KIM-1), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), entre otras<sup>44</sup>. Algunos estudios han demostrado que son capaces de expresarse en condiciones tempranas, donde la lesión renal aguda aún puede ser tratada y reversible.

NGAL, es una proteína de la superfamilia de las lipocalinas, es un componente crítico de la inmunidad innata; se expresa en células del sistema inmune, hepatocitos y en células tubulares renales (en diversos estados de enfermedad) <sup>44,46</sup>. En estudios en animales NGAL se ha detectado en orina,

en un estado temprano de daño en el que cisplatino induce nefrotoxicidad, estos estudios demuestran que NGAL puede representar un biomarcador urinario temprano, no invasivo y con alta sensibilidad para detectar el daño renal <sup>47</sup>.

Microalbuminuria, este término se designa a la presencia de albúmina en pequeñas cantidades en la orina. Se habla de microalbuminuria cuando la cantidad de albúmina en la orina está comprendida entre 30 y 300 mg/24 horas. Este aumento débil de la albúmina en la orina suele indicar una nefropatía en su fase de inicio<sup>44</sup>.

MCP-1, es producida por células epiteliales tubulares en respuesta a varios estímulos, en 1991 Safirstein et al reportaron un incremento, así como la expresión prolongada de MCP-1 después de la isquemia renal, también se ha reportado que su expresión esta correlacionada con la infiltración de monocitos después del daño renal<sup>48-49</sup>.

## 2. Justificación

Se sabe que 2 de cada 3 sobrevivientes de cáncer presentan efectos adversos y que la prevalencia de las condiciones crónicas entre sobrevivientes a 5 años o más del diagnóstico es del 66-88%<sup>6</sup>. Así mismo se ha observado en pacientes que a 30 años del diagnóstico, el 73% presentan al menos una enfermedad crónica, 42% de las cuales representan enfermedades graves, incapacitantes o mortales<sup>5,6</sup>.

Los tratamientos empleados para los pacientes con cáncer, tienen alto riesgo para enfermedad renal aguda y crónica debido a la exposición a agentes quimioterapéuticos nefrotóxicos y antibióticos <sup>39,40</sup>. Algunos estudios han sugerido que el tratamiento para cáncer se asocia con daño glomerular y tubular permanente; por lo que la disminución en la función renal al año de tratamiento con cisplatino es muy frecuente <sup>40</sup>.

La LRA se diagnostica actualmente al detectar un incremento súbito en la creatinina sérica, que sucede en forma tardía. Sin embargo, estudios experimentales han demostrado que para mitigar la LRA, el tratamiento debe administrarse tempranamente.

Uno de los medicamentos de primera elección para el tratamiento de los tumores sólidos es el cisplatino, sin embargo es evidente el daño renal que genera, por lo que es imperativa la necesidad de tener biomarcadores de daño

temprano renal, para poder actuar y ofrecer una mejor calidad de vida al paciente.

NGAL y MCP-1 son moléculas que aumentan su expresión en modelos de daño isquémico y tóxico, así como se sobre expresan cuando existe daño a nivel de túbulo renal; por lo que podrían ser de gran ayuda para la detección de LRA.

### **3. Hipótesis**

NGAL, MCP-1 y Microalbuminuria son biomarcadores de daño temprano renal, en pacientes pediátricos con cáncer tratados con cisplatino.

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo general**

- Evaluar la concentración de biomarcadores urinarios en pacientes con cáncer tratados con cisplatino en la etapa basal, pos quimioterapia y a 12 meses.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Evaluar si NGAL, MCP-1 y microalbuminuria son biomarcadores predictivos de nefrotoxicidad en niños con cáncer tratados con cisplatino.
- Determinar la concentración de electrolitos séricos en pacientes con cáncer tratados con cisplatino en la etapa basal, pos quimioterapia y a 12 meses.

## **5. Metodología**

### **5.1 Población blanco**

Pacientes con cáncer, tratados con cisplatino, de ambos géneros y cualquier grupo etario pediátrico, que acudan al Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

#### **5.1.2 Criterios de selección de pacientes**

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos géneros y cualquier grupo pediátrico que requieran cisplatino para tratamiento de cáncer.
- 2) Aceptación por escrito para participar en el estudio por parte de los tutores (consentimiento) y de los niños mayores de 6 años (asentimiento).

Criterios de eliminación:

- 1) Pacientes que no deseen participar en el estudio.
- 2) Pacientes con trasplante renal o con velocidad de filtración glomerular al inicio de tratamiento con cisplatino  $<30 \text{ ml/min/1.73m}^2\text{SC}$ .

## 5.2 Recolección de muestras

Se tomaron muestras de sangre y orina antes del tratamiento con cisplatino, posterior a quimioterapia y después de 12 meses. La sangre fue recolectada en tubos vacutainer color rojo, para la separación de suero en tubos eppendorf y su posterior almacenamiento a  $-75^{\circ}\text{C}$  hasta el procesamiento de la muestra. La orina fue colectada en un vaso recolector, posteriormente se realizó la separación de muestras en tubos eppendorf para su almacenamiento a  $-75^{\circ}\text{C}$  hasta el procesamiento de la muestra.

## 5.3 Determinación de MCP-1

MCP-1 se determinó por medio de ELISA tipo “sándwich”, de acuerdo con las especificaciones del proveedor R&D Systems <sup>51</sup>.

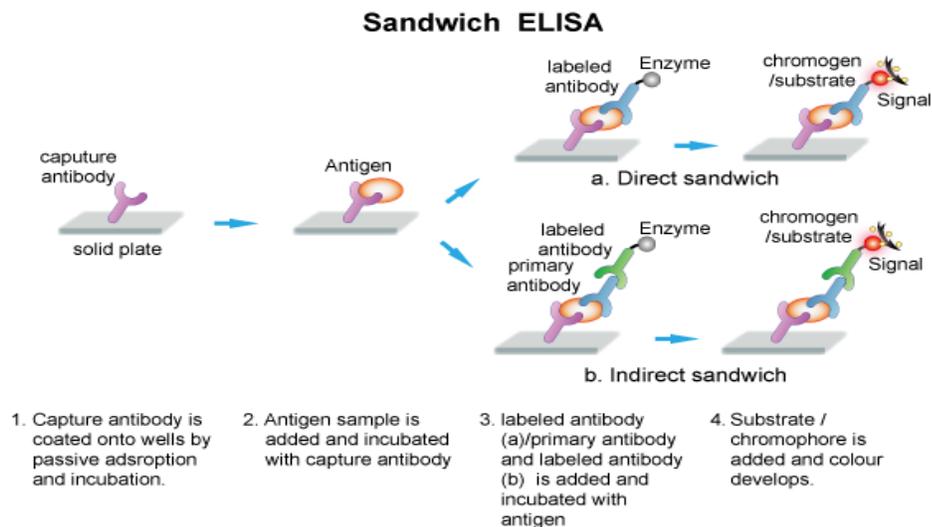


Figura 9. Pasos en la elaboración de ELISA tipo “sándwich” <sup>50</sup>.

Este ensayo emplea la técnica de inmunoensayo enzimático en sándwich cuantitativo (Figura 9). En el que un anticuerpo monoclonal específico para MCP-1 humano ha sido previamente recubierto en una microplaca. Los estándares y las muestras se pipeteen en los pocillos y cualquier MCP-1 presente (antígeno) se une al anticuerpo inmovilizado. Después de eliminar cualquier sustancia no ligada, un anticuerpo policlonal ligado a enzimas, específico para MCP-1 humano se agrega a los pozos. Después de un lavado, se agrega una solución de sustrato a los pocillos y se desarrolla una reacción de color en proporción a la cantidad de MCP-1 unida en la etapa inicial. El desarrollo del color se detiene por medio de una solución de paro, para su posterior lectura a través de espectrofotometría visible.

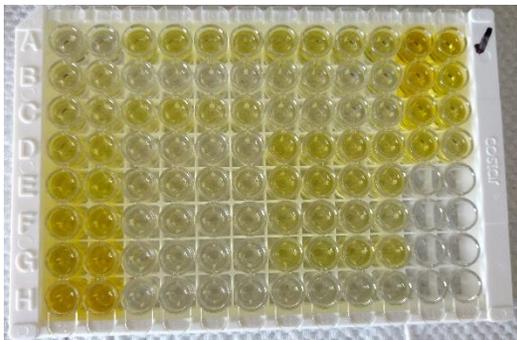


Figura 10. Placa de ELISA.

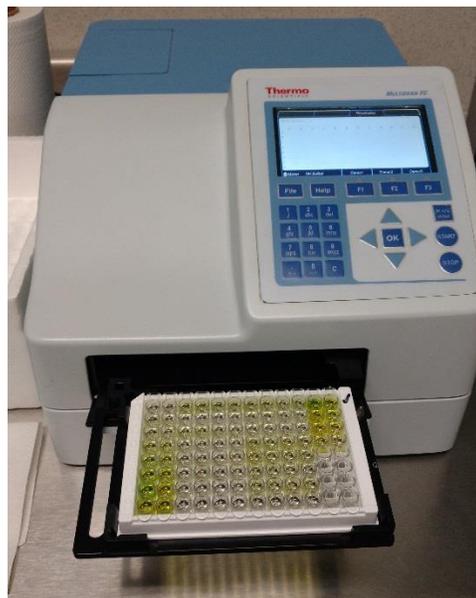


Figura 11. Espectrofotómetro de luz visible.

## 5.4 Determinación de NGAL

NGAL se determinó por medio de un ensayo enzimático con perlas electromagnéticas, de acuerdo con las especificaciones del proveedor R&D Systems <sup>52</sup>.

Los anticuerpos específicos se recubren previamente sobre micropartículas magnéticas codificadas por colores. Las micropartículas, patrones y muestras se pipetea en pocillos y los anticuerpos inmovilizados se unen a los analitos de interés. Después de eliminar cualquier sustancia no unida, se agrega a cada pocillo los anticuerpos específicos para NGAL. Después de un lavado para eliminar cualquier anticuerpo biotinilado no unido, se agrega conjugado de estreptavidina-ficoeritrina (Streptavidin-PE), que se une al anticuerpo biotinilado, a cada pocillo. Un lavado final elimina al Streptavidin-PE no unido, las micropartículas se resuspenden y se leen con el analizador LuminexMAGPIX. Un imán en el analizador captura y sostiene las micropartículas paramagnéticas en una monocapa. Dos diodos emisores de luz (LED) espectralmente distintos iluminan; un LED identifica el analito que se está detectando y el segundo LED determina la magnitud de la señal derivada de PE, que está en proporción directa a la cantidad de analito enlazado.



Figura 11. Analizador LuminexMagpix.

### 5.5 Determinación de microalbuminuria

La microalbuminuria se determinó por medio de una técnica de aglutinación, en la cual la microalbuminuria reacciona con un anticuerpo específico formando inmunocomplejos insolubles. La turbidez causada por estos inmunocomplejos es proporcional a la concentración de microalbuminuria en la muestra y puede ser medida espectrofotométricamente.

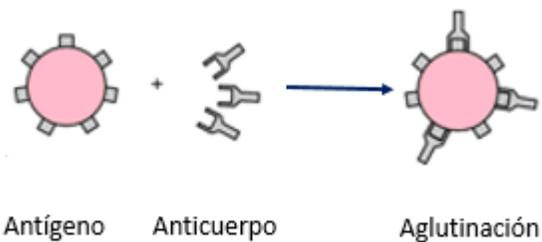


Figura 12. Representación de una reacción de aglutinación.

## 5.6 Determinación de electrolitos séricos, creatinina sérica y tasa de filtración glomerular.

La filtración glomerular se determinó por medio de la fórmula de Schwartz:

$$FG = KL/Cr$$

En donde:

FG= Filtración glomerular

K= 0.413

L= talla en cm

Cr= Concentración de creatinina plasmática.

Se tomaron como valores normales de filtración glomerular los siguientes:

Género	Edad (años)	FG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> SC)
Hombres y mujeres	2-12	133±27
Hombres	13-21	140±30
Mujeres	13-21	126±22

Tabla 2. Valores de filtración glomerular en pediatría. Schwartz GJ. Et al. <sup>53</sup>.

La determinación de electrolitos séricos y creatinina sérica se llevó a cabo en el laboratorio de la sala de nefrología, a donde fueron llevadas las muestras para su análisis.

Los valores normales para los electrolitos séricos, así como para creatinina se muestran a continuación:

Electrolito	Valores normales
Potasio	3.5-5 mEq/L
Sodio	135-145 mEq/L
Magnesio	1.7-2.6 mEq/L
Calcio	8-11 mEq/L

Tabla 3. Valores normales de electrolitos séricos <sup>54,55</sup>.

Potasio sérico	
Edad (años)	mEq/L
1-5	4.5-6.5
6-12	3.6-5.8
13-20	2.3-4.5

Tabla 4. Valores normales de potasio sérico <sup>54,55</sup>.

Creatinina sérica	
Edad (años)	mg/dL
1-4	0.2-0.4
4-5	0.23-0.63
6-7	0.23-0.68
8-9	0.31-0.69
10-12	0.31-0.84
13- adultos	0.6-1.5

Tabla 5. Valores normales de creatinina sérica <sup>54,55</sup>.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el software GraphPad Prism versión 5.01, se utilizó la prueba de Mann Whitney para observar las diferencias entre los grupos.

Se considera a pacientes con nefrotoxicidad a aquellos que presentan desordenes electrolíticos, disminución en la tasa de filtración glomerular de acuerdo con los valores normales, elevación súbita de la creatinina y aquellos que estén en tratamiento con suplementos para compensar el desorden electrolítico.

## 6. Resultados

Se reclutaron 35 pacientes en el protocolo, de los cuales 5 fallecieron, 8 dejaron de acudir al hospital o cumplieron la mayoría de edad, y 6 no completaron el seguimiento, por lo que se tienen 16 pacientes que completaron las tres visitas programadas, los datos para la demografía fueron obtenidos de los expedientes clínicos.

Características	n=16	Nefrotoxicidad	No Nefrotoxicidad
Edad en años	8 (1-16)	8 (1-16)	8 (1-16)
Género (n,%)			
Masculino	5 (31.25%)	4(25%)	1 (6.25%)
Femenino	11 (68.75%)	8 (50%)	3 (18.75%)
Tipo de tumor n(%)			
Osteosarcoma	7 (43.75%)	5 (31.25%)	2 (12.5%)
Hepatoblastoma	4 (25%)	4(25%)	-
Ovario	3 (18.75%)	1 (6.25%)	2 (12.5%)
Otros	2 (12.5%)	2 (12.5%)	-
Dosis cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )	70 (20-120)	70 (20-120)	70 (20-120)
Número de ciclos	3.7 (2-5)	3.83 (2-5)	3.25 (2-4)
Dosis acumulada* (mg/m <sup>2</sup> )	335.4	356.31	272.675

Tabla 6. Características demográficas. \*Promedio de dosis acumulada.

En la tabla 7 y figura 13 se muestran las determinaciones de potasio sérico, la tabla 7 refleja los valores de todos los pacientes a través de las diferentes mediciones, en tanto que, la figura 13 muestra la tendencia general. De acuerdo con la prueba de Mann Whitney no hubo diferencia significativa entre los grupos.

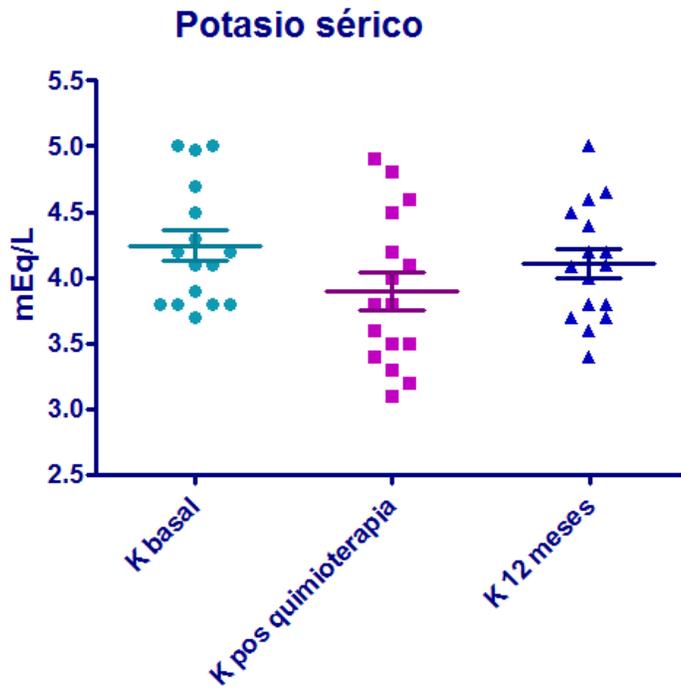


Figura 13. Medición de potasio sérico.

ID	Potasio sérico (mEq/L)		
	Basal	Pos quimioterapia	12 meses
1	4.1	3.6	4
2	3.8	3.3	3.6
3	4.2	3.2	3.4
4	3.9	3.5	4.65
5	4.2	3.4	3.8
6	3.8	3.5	4.2
7	4.1	4.5	4.09
8	3.7	3.8	3.8
9	3.8	4.6	4.5
10	4.5	4.8	4.2
11	5	4.2	3.7
12	4.3	3.1	4.4
13	4.7	4	5
14	4.97	3.8	3.7
15	3.8	4.1	4.1
16	5	4.9	4.6

Tabla 7. Potasio sérico

En la tabla 8 y figura 14 se muestran las determinaciones de magnesio sérico, la tabla 8 refleja los valores de todos los pacientes a través de las diferentes mediciones, en tanto que, la figura 14 muestra la tendencia general. De acuerdo con la prueba de Mann Whitney no hubo diferencia significativa entre los grupos, además de no observarse este tipo de alteración en algún paciente.

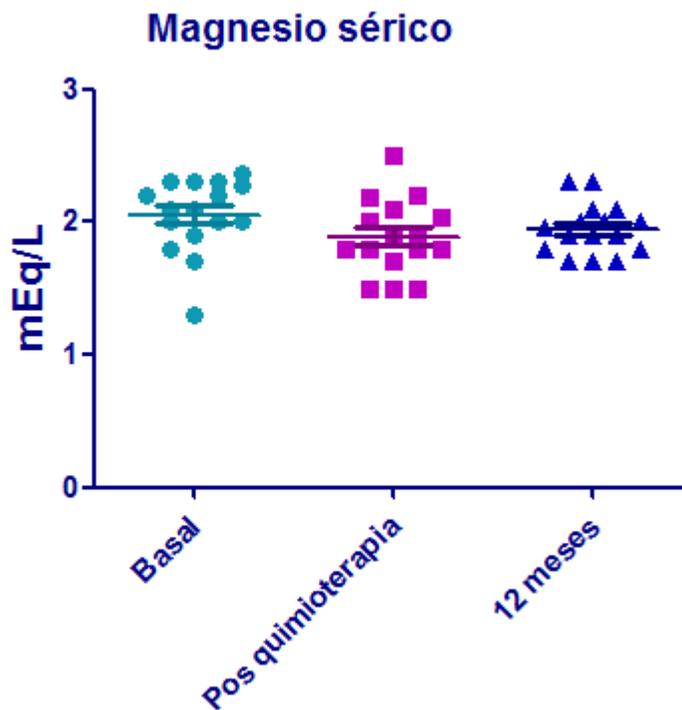


Figura 14. Magnesio sérico.

ID	Magnesio sérico (mEq/L)		
	Basal	Pos quimioterapia	12 meses
1	2.2	1.8	2
2	2	2.03	2.3
3	2.37	1.5	2.1
4	2.1	2.1	2.01
5	2.1	2	1.9
6	2.3	1.9	2
7	2.3	1.8	1.96
8	2.01	1.5	1.7
9	1.3	2.2	1.7
10	1.8	2.5	2.3
11	1.7	1.9	1.9
12	1.9	1.5	1.7
13	2	1.7	1.8
14	2.28	1.8	2.1
15	2.3	1.8	1.8
16	2.2	2.18	1.9

Tabla 8. Magnesio sérico.

En la tabla 9 y figura 15 se muestran las determinaciones de fosforo sérico, la tabla 9 refleja los valores de todos los pacientes a través de las diferentes mediciones, en tanto que, la figura 15 muestra la tendencia general. De acuerdo con la prueba de Mann Whitney hubo diferencia significativa entre todos los grupos, entre el grupo basal y pos quimioterapia  $p=0.0013$ , basal y 12 meses  $p=0.0398$ , pos quimioterapia y 12 meses  $p=0.0434$ .

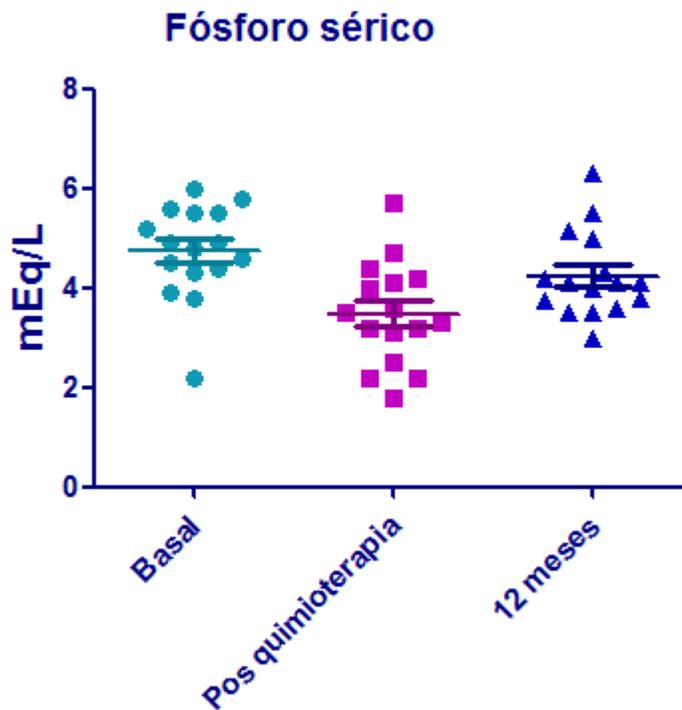


Figura 15. Fosforo sérico.

ID	Fosforo sérico (mEq/L)		
	Basal	Pos quimioterapia	12 meses
1	3.9	2.2	3.6
2	4.9	3.1	5
3	4.8	1.8	4
4	4.9	3.2	3.75
5	6	4.7	4.3
6	4.6	3.3	3.5
7	5.5	4.4	5.13
8	3.8	2.2	3.8
9	4.4	4.2	3
10	4.3	3.2	3.5
11	5.5	3.6	4.1
12	4.5	4	4.2
13	5.8	5.7	5.5
14	2.2	2.5	4.1
15	5.6	4.1	4.1
16	5.2	3.5	6.3

Tabla 9. Fosforo sérico.

En la tabla 10 y figura 16 se muestran las determinaciones de calcio sérico, la tabla 10 refleja los valores de todos los pacientes a través de las diferentes mediciones, en tanto que, la figura 16 muestra la tendencia general. La prueba de Mann Whitney no mostró diferencia significativa entre los grupos.

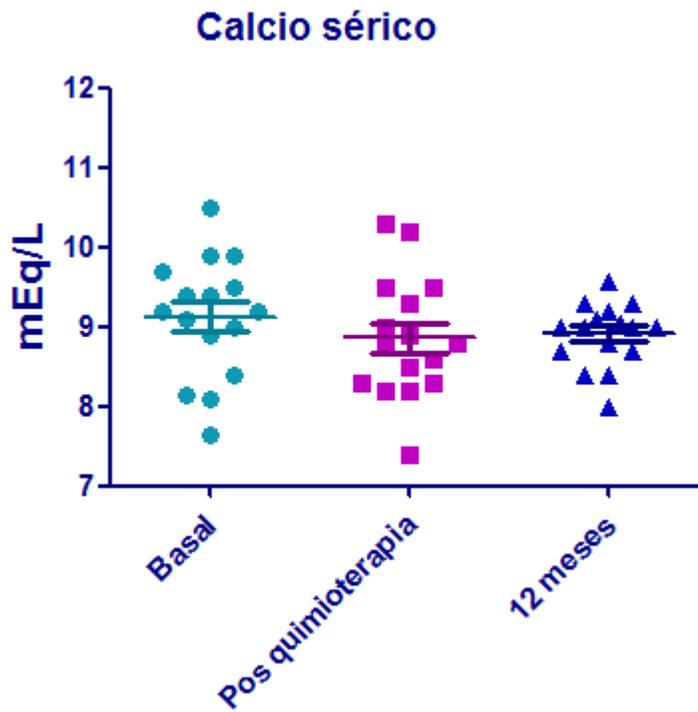


Figura 16. Calcio sérico.

ID	Calcio sérico (mEq/L)		
	Basal	Pos quimioterapia	12 meses
1	8.4	8.2	8.4
2	8.9	8.5	8.7
3	9.2	8.3	9
4	9.7	9.3	9.57
5	9.9	9.5	9.1
6	9.4	10.2	8.4
7	9.9	9.5	9.04
8	9	8.3	8
9	8.1	8.9	9.3
10	9.2	8.6	9
11	9.1	8.2	9
12	9.5	9	9.2
13	9.4	8.8	9
14	7.64	7.4	8.7
15	10.5	8.8	8.8
16	8.13	10.3	9.3

Tabla 10. Calcio sérico.

En la tabla 11 y figura 17 se muestran las determinaciones de sodio sérico, la tabla 11 refleja los valores de todos los pacientes a través de las diferentes mediciones, en tanto que, la figura 17 muestra la tendencia general. La prueba de Mann Whitney mostró una diferencia significativa entre el grupo basal y pos quimioterapia  $p=0.0100$ .

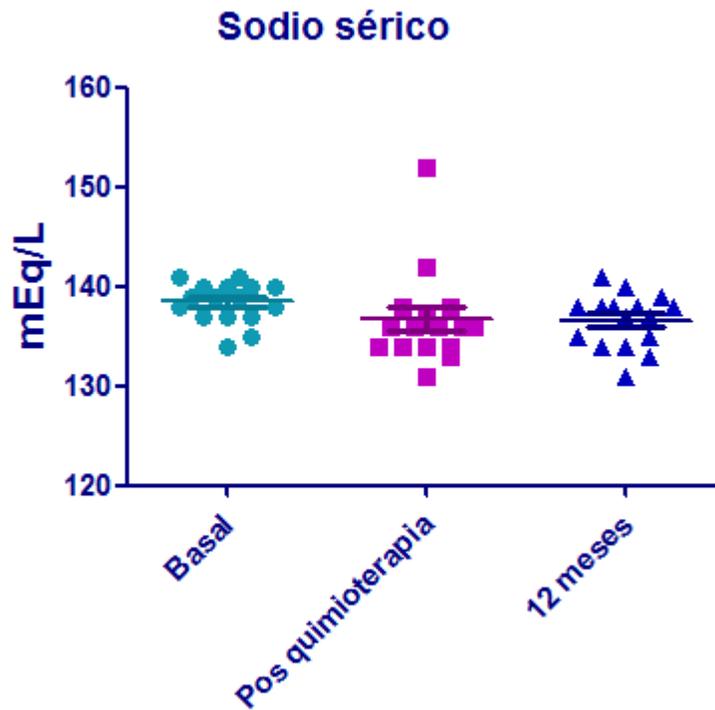


Figura 17. Sodio sérico.

ID	Sodio sérico (mEq/L)		
	Basal	Pos quimioterapia	12 meses
1	135	134	139
2	139	136	140
3	139	134	141
4	141	142	138
5	140	134	134
6	140	134	133
7	138	136	138
8	137	136	138
9	139	138	135
10	140	137	137
11	138	138	135
12	141	152	134
13	140	136	138
14	137	133	137
15	137	131	131
16	134	136	138

Tabla 11. Sodio sérico.

La tasa de filtración glomerular se calculó de acuerdo a la fórmula de Schwarz (Figura 18 y tabla 13), por lo que fue necesario hacer la determinación de los valores de creatinina sérica (Tabla 12), a continuación, se muestran los resultados de ambas determinaciones:

ID	Creatinina (mg/dL)		
	Basal	Pos quimioterapia	12 meses
1	0.5	0.5	0.56
2	0.49	0.7	0.6
3	0.8	0.7	0.9
4	0.7	0.6	0.53
5	0.7	0.7	0.83
6	0.5	0.39	0.53
7	0.3	0.7	0.49
8	0.7	0.66	0.74
9	0.7	0.7	0.8
10	0.4	0.26	0.4
11	0.5	0.6	0.49
12	0.7	0.3	2.4
13	0.4	0.4	0.4
14	0.39	0.37	0.47
15	0.5	0.5	0.5
16	0.4	0.3	0.4

Tabla 12. Creatinina sérica.

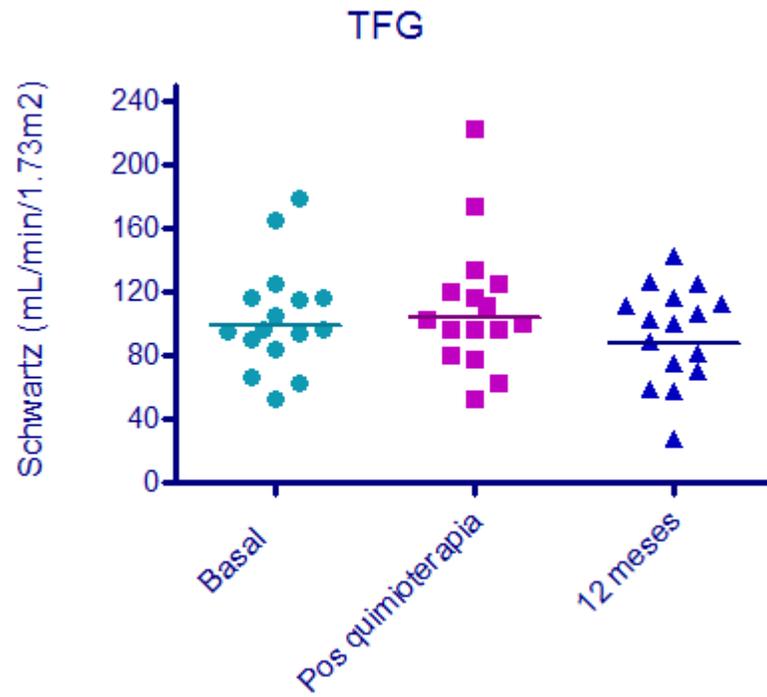


Figura 18. Tasa de filtración glomerular.

ID	Schwartz (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )		
	Basal	Pos quimioterapia	12 meses
1	125	125	111
2	115	80	100
3	84	96	75
4	95	111	125
5	96	96	81
6	105	134	106
7	179	77	112
8	94	100	89
9	62	62	57
10	66	102	70
11	116	96	126
12	96	223	58
13	52	52	59
14	165	174	142
15	116	116	116
16	90	120	103

Tabla 13. Tasa de filtración glomerular.

La determinación de la concentración de MCP-1 se realizó por medio de un ELISA, los resultados obtenidos son los siguientes:

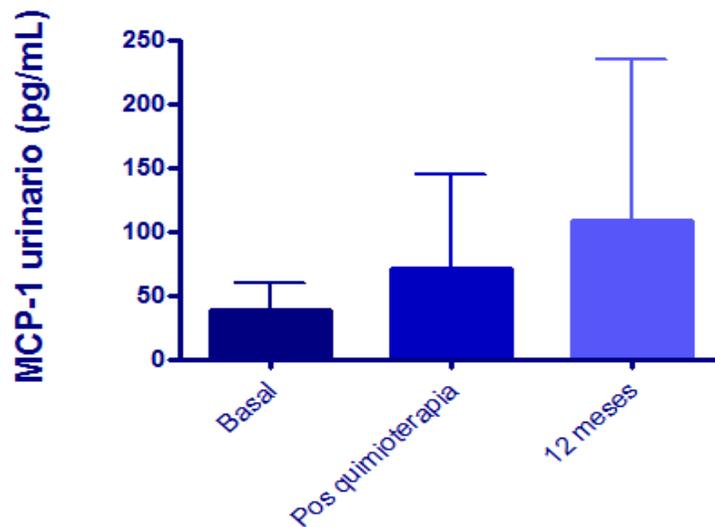


Figura 19. MCP-1 urinario

La prueba de Mann Whitney mostro diferencia significativa a través de los grupos en donde: basal y pos quimioterapia  $p=0.03865$ , basal y 12 meses  $p=0.0262$ .

La determinación de la concentración de NGAL se llevó a cabo por medio de un inmunoensayo con perlas electromagnéticas, el ensayo solo se realizó con las muestras de la etapa basal y pos quimioterapia, a continuación se muestran los resultados:

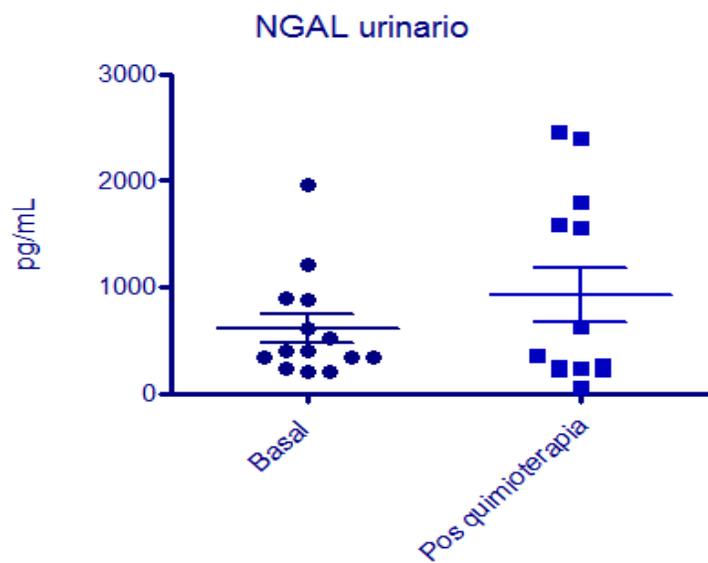


Figura 20. NGAL urinario.

De acuerdo con la prueba de Mann Whitney, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

La determinación de microalbuminuria se realizó por medio de una técnica de aglutinación, los resultados arrojados por la determinación de espectrofotometría son los siguientes:

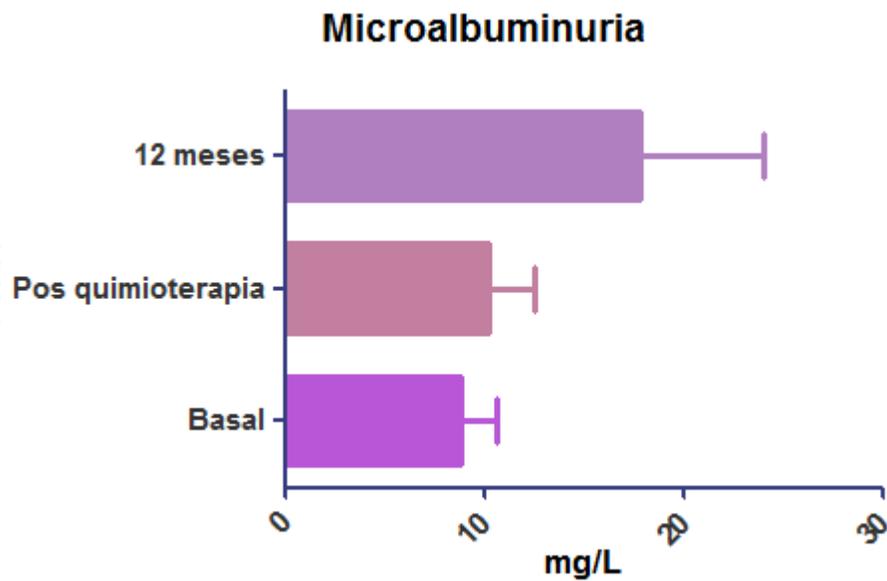


Figura 21. Microalbuminuria.

La prueba de Mann Whitney mostró diferencia significativa únicamente entre el basal y 12 meses  $p=0.03712$

## 7. Discusión de Resultados

En la tabla 6 se muestran las características demográficas, en donde la “n” obtenida fue de 16 y el promedio de edad de 8 años, teniendo pacientes desde 1 año hasta los 16 años de edad al momento del diagnóstico. Se observó que el 68.75% de los pacientes pertenecen al sexo femenino, en tanto que solo el 31.25% pertenecen al sexo masculino; contrario a las estadísticas nacionales que muestran una incidencia del 22% mayor en varones<sup>6</sup>, sin embargo, este resultado puede deberse a la “n” de los pacientes enrolados en el estudio, además de poder tener un sesgo debido a que aproximadamente el 50% de las estadísticas de cáncer pertenecen a las leucemias.

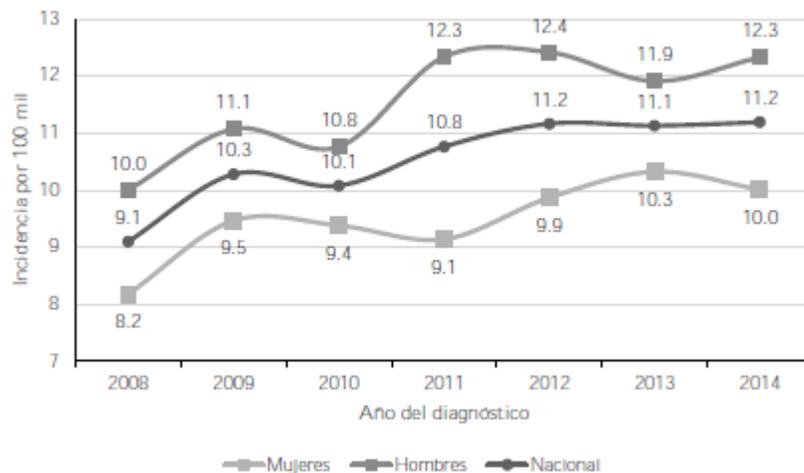


Figura 22. Incidencia de cáncer en menores de 18 años (por cada 100 000) en México <sup>6</sup>.

El tipo de tumor más frecuente fue el osteosarcoma, observándose en el 43.75% de la población, en tanto que el 25% presentaron hepatoblastoma,

18.75% de ovario y solo el 12.5% otro tipo de tumores. Cabe destacar que el padecimiento más frecuente a nivel nacional y mundial <sup>4-6</sup>, son las leucemias, sin embargo, el cisplatino es empleado como tratamiento de primera línea para tumores sólidos, por lo que este tipo de padecimiento no se esperaba encontrar dentro de la población de estudio.

La dosis promedio de cisplatino recibida por los pacientes, fue de 70 mg/m<sup>2</sup>, esta se determina por medio de la superficie corporal, por lo que la variación que existe (20-120 mg/m<sup>2</sup>) se debe a la talla y por ende a la edad de estos, teniendo que pacientes de 1 año recibían la dosis mínima, por lo que los pacientes adolescentes fueron los que en su mayoría recibieron dosis de 120 mg/m<sup>2</sup>.

La dosis acumulada está relacionada directamente con el número de ciclos que recibió cada paciente, sin embargo, es importante su determinación, debido a que tanto esta como la frecuencia en la quimioterapia se correlacionan con la prevalencia de efectos adversos <sup>30, 35</sup>. Lo cual es concordante con los resultados obtenidos, ya que se observó que aquellos que tuvieron un mayor número de ciclos, así como la dosis acumulada mayor promedio, son los que fueron clasificados con nefrotoxicidad.

La determinación de electrolitos séricos, creatinina y tasa de filtración glomerular son variables que se toman en cuenta antes y después de la

realización de la quimioterapia con cisplatino. Esto es para poder saber si el paciente tiene algún tipo de desorden electrolítico o daño renal y se pueda actuar de acuerdo con la severidad del problema. Ya que esto determinara si es factible la quimioterapia en el tiempo establecido, si el paciente necesita una hiperhidratación prolongada, un monitoreo más continuo de estos marcadores o inclusive la suspensión o cambio de la quimioterapia con otro medicamento, el cual no ponga en riesgo el estado del paciente.

Para poder tener un panorama más amplio, se llevó a cabo la determinación de estos marcadores de rutina con las mismas muestras utilizadas para la determinación de biomarcadores.

De acuerdo con las determinaciones de potasio sérico, se encontró que 4 (25%) pacientes presentaron hipocalcemia en la medición pos quimioterapia, lo cual sugiere ser un indicativo del daño renal que se tiene por el cisplatino, ya que al dañar las células tubulares provoca este tipo de trastornos electrolíticos <sup>30,35,36</sup>. Sin embargo al ser evaluadas las diferentes mediciones, por la prueba de Mann Whitney; no presentaron una diferencia significativa entre grupos.

La determinación de fosforo sérico muestra que 10 (62.5%) de los pacientes presentaron hipofosfatemia, lo cual representa al electrolito sérico mayormente afectado en el grupo de estudio. De acuerdo con la prueba de Mann Whitney hubo diferencia significativa entre todos los grupos, entre el grupo basal y pos

quimioterapia  $p=0.0013$ , basal y 12 meses  $p=0.0398$ , pos quimioterapia y 12 meses  $p=0.0434$ .

El calcio sérico determinado mostro que solo un (6.25%) paciente tuvo hipocalcemia en el periodo pos quimioterapia, a pesar de ser una afectación común por el tratamiento con cisplatino, el electrolito no se vio afectado, lo cual puede deberse a qué en la etapa de muestreo aún no se tiene un daño que se vea reflejado en los distintos electrolitos determinados. Así mismo la prueba de Mann Whitney no presentó diferencia significativa entre los grupos.

La determinación de sodio sérico mostro que 7 (43.75%) de los pacientes presentaron hiponatremia en la medición pos quimioterapia, sin embargo 4 (25%) cursan con este desorden en la muestra a 12 meses. La prueba de Mann Whitney no mostró diferencia significativa entre los grupos.

En cuanto al magnesio sérico determinado, 4 (25%) pacientes presentaron alteraciones en la medición de posquimioterapia, la prueba de Mann Whitney no mostró diferencia significativa.

Es de suma importancia destacar que no todos los electrolitos séricos se ven modificados del mismo modo, aunado a que no todos los pacientes presentan todas las alteraciones al mismo tiempo, además de las distintas formas de respuesta al tratamiento; es por esto que, es importante tener un panorama de marcadores que ayuden a entender los procesos fisiológicos que se están

llevando a cabo, ya que en algunos casos, puede solo necesitarse de una hidratación prolongada, en otros puede necesitarse el empleo de suplementos, en tanto que en otros se necesitaría hacer una revisión sobre la dosis empleada, así mismo es importante definir en casos muy extremos, el costo-beneficio sobre el empleo de este agente quimioterapéutico.

Un factor importante para la determinación de nefrotoxicidad es la tasa de filtración glomerular ya que es un reflejo de la función renal. Los valores normales de la TFG dependen de la edad, el sexo y la talla, esta se puede clasificar como normal ( $\geq 90$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>), con disminución leve ( $\geq 60$ -89 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), con una disminución moderada (30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), con disminución severa (15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) o indicativa de falla renal ( $<15$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>56-59</sup>. La hiperfiltración glomerular es un incremento absoluto de la TFG de más de dos desviaciones estándar arriba de la media esperada para individuos sanos, o una TFG  $>140$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>58,59</sup>. Los valores obtenidos muestran que de 16 pacientes, 10 presentaron valores anormales en una o más de las etapas de medición, teniendo que 3 (18.75%) manifestaron hiperfiltración en tanto que, 9 (56.25%) tuvieron una tasa de filtración baja con respecto a los valores normales, de los cuales 6 (37.5%) presentan disminución leve y 3 (18.75%) una disminución moderada, dentro de los hallazgos ningún paciente presento disminución severa o falla renal.

La creatinina sérica es uno de los marcadores de daño renal por excelencia en la clínica, sin embargo, la concentración de esta puede verse afectada por factores no solamente renales, ya que la cantidad de masa muscular, el estado de hidratación, la dieta y algunos fármacos pueden influir en su concentración<sup>40,42</sup>. Dentro de las determinaciones realizadas, se observó que 2 (12.5%) pacientes tuvieron un incremento súbito en la concentración de creatinina, en la revisión del expediente clínico se encontró que asisten a revisión en la especialidad de nefrología, sin embargo, la mayoría de los pacientes no son referidos a este servicio, a pesar de conocer la prevalencia de la nefrotoxicidad ejercida por el cisplatino.

La determinación de biomarcadores que permitan tener un diagnóstico oportuno, es crucial para padecimientos renales. Estos deben ser lo menos invasivos posibles, sobretodo en pediatría donde a veces es más difícil obtener muestras sanguíneas o donde pacientes con cáncer por ejemplo, tienden a tener complicaciones para la toma de muestra.

Dentro de los biomarcadores propuestos en el estudio, se encuentran: NGAL, MCP-1 y microalbuminuria. Las muestras de orina de los pacientes fueron analizadas por diferentes métodos, se acuerdo al biomarcador que se buscaba.

Los resultados arrojados por ELISA para MCP-1 muestran diferencia significativa entre los grupos, lo cual indica que desde la muestra pos quimioterapia se observan diferencias en los valores, los cuales sugieren la existencia de daño renal a nivel de tubulos por el tratamiento de cisplatino, lo cual coincide con algunos estudios realizados en pacientes adultos, Haruka Shinke y cols en el año 2015 observaron que MCP-1 en pacientes con cáncer de pulmón tratados con cisplatino, comienzan a tener un incremento desde el tercer día después de la infusión de cisplatino y hasta el día 14 parecen mantenerse estos valores. Así mismo en el año 2013 Nishihara y cols observaron en un estudio en ratas que los niveles de MCP-1 después de 1 día de la administración de cisplatino, se veían aumentados hasta 3 veces más comparados con el grupo control, aun en el grupo donde se administraron dosis bajas de cisplatino <sup>60</sup>. Por lo que MCP-1 parece ser un biomarcador efectivo de daño renal y a su vez un indicativo sobre el daño a nivel de túbulo proximal, de acuerdo con el mecanismo de nefrotoxicidad del cisplatino.

De acuerdo con los valores obtenidos para NGAL, se observa que no hay diferencia significativa entre los grupos, sin embargo es posible que debido a la “n” no se puedan diferenciar estos cambios aún. En el año 2015 Haruka Shinke y cols, tuvieron en pacientes con cáncer de pulmón tratados con cisplatino una tendencia no favorable para presentar a NGAL como un

biomarcador, ya que este tuvo valores altos desde antes de la infusión de cisplatino, teniendo que en el tercer día pos quimioterapia los valores eran menores y con el paso del tiempo se veían disminuidos, esto puede deberse a que se debe establecer un rango de valores normales de los biomarcadores, ya que también la tasa de recambio celular puede afectar la expresión de estos, además de establecer el tiempo en el que se ven expresados ya que en estudios realizados en 2008 y 2009 por Nickolas y cols; y Siew E y cols, encontraron que la expresión de este biomarcador se ve reflejado 3 horas después del daño renal <sup>61,62</sup>, lo cual significaría que se necesita un monitoreo a un tiempo menor para poder determinar si NGAL podría ser funcional como biomarcador y que en comparación con MCP-1 que mantiene los valores aun después de 14 días, la expresión de este se ve más limitada. Por lo que no se puede descartar como biomarcador de daño renal temprano, simplemente se tendrían que ajustar los tiempos de monitoreo para poder validarlo.

Microalbuminuria es un marcador bien definido en diabetes mellitus, este marcador en la clínica ayuda a determinar el daño renal, relacionado al padecimiento <sup>63,64</sup>. Actualmente se tienen diferentes métodos de determinación, ya sea con tiras reactivas, inmunoensayos y turbidez, los cuales ya han sido validados para su uso en la clínica. En este caso se utilizó para evaluar el daño renal por cisplatino, se observó una diferencia entre todos

los grupos, sin embargo la única diferencia estadísticamente significativa es entre el grupo basal y a 12 meses. Lo cual sugiere que este puede no ser un marcador de daño temprano para el daño ocasionado por cisplatino.

Los biomarcadores propuestos, sugieren que se realicen más estudios para poder determinar si en conjunto pueden ser una innovadora batería de pruebas para la determinación de daño renal, lo cual es algo crucial en la clínica, ya que actualmente el modo de detectarla es por un incremento súbito en la creatinina, que en este caso se observó solo en 2 pacientes, en tanto que los biomarcadores arrojaron concentraciones altas en más de 2, por lo que es imperativo realizar más estudios para poder garantizar una calidad de vida al paciente aunado al padecimiento de cáncer.

Los biomarcadores urinarios representan una de las mejores alternativas, no solamente por tener un acceso más viable de la muestra, sino que esta puede monitorearse a diferentes tiempos y etapas en un mismo paciente, sin la necesidad de ser un elemento invasivo.

## 8. Conclusiones

MCP-1 y microalbuminuria tienden a aumentar con el paso del tiempo, en la mayoría de los pacientes, se observa una diferencia significativa a corto plazo con MCP-1 y a 12 meses con ambos biomarcadores.

NGAL parece no tener diferencia significativa entre la etapa basal y pos quimioterapia, sin embargo, no se puede descartar como biomarcador de daño renal, debido a los estudios que sugieren su expresión después de las primeras tres horas.

La prevalencia de nefrotoxicidad fue de un 75% en la población de estudio.

En conjunto MCP-1, microalbuminuria, electrolitos séricos y la TFG, sugieren ser una batería de pruebas para la determinación de daño renal temprano en pacientes con cáncer tratados con cisplatino.

## 9. Perspectivas

Se podría trabajar en conjunto con institutos de pediatría para lograr obtener una “n” mayor y así poder definir con más precisión; si estos biomarcadores proporcionan significancia estadística en una mayor población, sobre el daño renal temprano en pacientes con cáncer tratados con cisplatino.

El estudio se podría realizar en pacientes pediátricos que estén en tratamiento con medicamentos que se conozca ejercen daño renal. Para así poder tener una población mayor de estudio, además de validar los biomarcadores, no solo para el daño renal ejercido por el cisplatino.

Con más estudios se podría definir un rango de valores normales de la concentración de biomarcadores como MCP-1, NGAL y microalbuminuria.

Se podrían definir los tiempos de expresión de los biomarcadores, para así tener un mayor control en el monitoreo y discernir cuales pueden ser empleados como marcadores tempranos de daño renal.

## 10. Bibliografía

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
3. PAHO. Early Diagnosis of Childhood Cancer. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2014, 45p.
4. <http://www.who.int/cancer/es/>
5. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [sistema de consulta en Internet]. Lyon (Francia): World Health Organization. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
6. Comportamiento epidemiológico del cáncer en menores de 18 años. México 2008-2014.
7. Esparza-Aguilar M, Neme S, Olaya A, Kuri P, Castro L, Shalkow J. Outcome disparities in 11,410 Mexican children with cancer: fundamental knowledge to direct public health policy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Nov; 62 Suppl 4:S170.
8. A. Urruticoechea, R. Alemany, et al. Recent advances in cancer therapy: An overview. *Current Pharmaceutical Design*. Volume 16, Issue 1, 2010

9. Arce C., Bargalló E., et al. Oncoguía: cáncer de mama. *Cancerología*. 2011; 6:77-86.
10. Hanahan, Douglas et al. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, Volume 144, Issue 5, 646 – 674.
11. Nichols C, Kollmannsberger C. First-line chemotherapy of disseminated germ cell tumors. *HematologyOncologyClinic North American*. 2011; 25:543-56, viii
12. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención. Evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud. 2009.
13. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del adenocarcinoma gástrico en pacientes adultos. Evidencias y recomendaciones. México: Secretaría de Salud. 2009.
14. Shaloam Dasari, Paul Bernard Tchounwou. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*. 2014 364-378.
15. Bloemink MJ, Reedijk J: Cisplatin and derived anticancer drugs: mechanism and current status of DNA binding. *Met Ions Biol Syst*. 1996;32:641-85

16. Siddik ZH. Biochemical and molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Cancer Treat Res.* 2002; 112:263-84.
17. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00515>
18. Johnson SW, O'Dwyer PJ. Pharmacology of cancer chemotherapy: cisplatin and its analogues. 7th ed. Philadelphia(PA): Lippincott Williams& Wilkins; 2005. p. 344 – 58.
19. Lokich J, Anderson N. Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. *Ann Oncol* 1998; 9: 13 – 21.
20. Soria JC, Le Chevalier T. Is cisplatin still the best platinum compound in non-small-cell lung cancer? *Ann Oncol* 2002; 13 : 1515 – 7 .
21. Egbert S., Denis M., et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. *Lungcancer.* 92. 2016. 35-40.
22. Ficha técnica de Cisplatino Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.[https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62187/62187\\_ft.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62187/62187_ft.pdf)
23. Urien S, Lokiec F. Population pharmacokinetics of total and unbound plasma cisplatin in adult patients. *Br J ClinPharmacol.* 2004;57:756---63.

24. Gerl A, Schierl R. Urinary excretion of platinum in chemotherapy-treated long-term survivors of testicular cancer. *ActaOncol.* 2000;39:519.

25. Nonnekens, J., &Hoeijmakers, J. J. (n.d). After surviving cancer, what about late life effects of the cure?.*Embo Molecular Medicine*, 9(1), 4-6.

26. Anand R., Andreas T., et al. Efficacy and side effects on cisplatin and carboplatin based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: A systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer.* 2008, 59:1-11.

27. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer.* 1998; 77:1355-62

28. Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J PediatrHematolOncol.* 2007; 29:355-60.

29. Dionne F, Mitton C, Rassekh R, Brooks B, Ross C, Hayden M, et al. Economic impact of a genetic test for cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12:205-13.

30. Giuliano Ciarimboli. Membrane Transporters as mediators of cisplatin effects and side effects. *Scientifica*. 2012; 2012.
31. L. P. Rybak and V. Ramkumar, "Ototoxicity," *Kidney International*, vol. 72, no. 8, pp. 931–935, 2007.
32. L. P. Rybak, "Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection," *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, vol. 15, no. 5, pp. 364–369, 2007.
33. A. Krarup-Hansen, S. Helweg-Larsen, H. Schmalbruch, M. Rørth, and C. Krarup, "Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies," *Brain*, vol. 130, no. 4, pp. 1076–1088, 2007.
34. J. W. Albers, V. Chaudhry, G. Cavaletti, and R. C. Donehower, "Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2, 2011.
35. N. Pabla and Z. Dong, "Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies," *Kidney International*, vol. 73, no. 9, pp. 994–1007, 2008.
36. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010; 2:2490-518.

37. Ciarimboli G, Deuster D, Knief A, Sperling M, Holtkamp M, Edemir B, et al. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *Am J Pathol.* 2010; 176:1169-80.
38. Ganesan, R., William Brian, R., Ronald P., M., & Raghu K., T. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins*, Vol 2, Iss 11, Pp 2490-2518 (2010), (11), 2490.
39. Salahudeen AK, Bonventre JV. Onconephrology: The latest frontier in the war against kidney disease. *J Am SocNephrol.* 2013; 24:26-30.
40. Zappitelli M. Epidemiology and diagnosis of acute kidney injury. *SeminNephrol.* 2008; 28:436-46.
41. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sorensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: A danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2011; 22:399-406.
42. Samuels J, Ng CS, Nates J, Price K, Finkel K, Salahudeen A, et al. Small increases in serum creatinine are associated with prolonged icu stay and increased hospital mortality in critically ill patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2011; 19:1527-32.

43. Gao, Y. (2015). Urine Proteomics in Kidney Disease Biomarker Discovery. Dordrecht: Springer.
44. Bennet M. and P. Devarajan. Biomarkers of kidney disease. Academic Press. 2017. Second edition. 1-20pp.
45. Al-Ismaili Z, Palijan A, Zappitelli M. Biomarkers of acute kidney injury in children: Discovery, evaluation, and clinical application. *PediatrNephrol*. 2011; 26:29-40.
46. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*2004;24(3):307–15.
47. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med* 2011;17:216–22.
48. Rice JC, Spence JS, Yetman DL, Safirstein RL. Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with monocyte infiltration in the post-ischemic kidney. *Ren Fail* 2002; 24:703–23.
49. Ingrid S., Nike C., et al. Deficiency for the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 aggravates tubular damage after renal ischemia/reperfusion injury. *PLoS One*. 10(4) 2015
50. <http://www.creative-diagnostics.com/ELISA-guide.htm>

51. [https://www.rndsystems.com/products/human-ccl2-mcp-1-quantikine-elisa-kit\\_dcp00](https://www.rndsystems.com/products/human-ccl2-mcp-1-quantikine-elisa-kit_dcp00)

52. [https://www.rndsystems.com/products/human-lipocalin-2-ngal-magnetic-luminex-performance-assay\\_lhk1757](https://www.rndsystems.com/products/human-lipocalin-2-ngal-magnetic-luminex-performance-assay_lhk1757)

53. Schwartz GJ et al. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatric clinics of North America* 1987; 34 (3): 571-90.

54. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *ClinChem*. 2008;54:559-66.

55. Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B (editores). *Nefrología Pediátrica*(2ª Edición). Editorial Aula Médica. Madrid, 2006, pgs. 39-49

56. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*.2013;3:5---62.

57. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, Vandewynckele E, CroesK, Martens F. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from

hospital laboratory data based on different statistical methods. Clin Chim

Acta. 2008;396:49---55.

58. Kher KK. Evaluation of Renal Functions. En: Kher KK, Makker

SP, editores. Clinical Pediatric Nephrology. New York: McGraw-Hill;1992. p. 3-22.

59. Chiarelli F, Verrotti A, Morgese G. Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children. Pediatr Nephrol.

1995;9:154---8.

60. Nishihara K et al. Urinary chemokine (C-C motif) ligand 2 (monocyte chemotactic protein-1) as a tubular injury marker for early detection of cisplatin-induced nephrotoxicity. Biochem Pharmacol (2013) 85(4):570–582

61. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. Ann Intern Med. 2008; 148(11):810±9.

62. Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T, Shintani A, Moons KG, Wickersham N, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(8):1823±32.

63. Fuchs, T. C., & Hewitt, P. (2011). Biomarkers for Drug-Induced Renal Damage and Nephrotoxicity: An Overview for Applied Toxicology. *The AAPS Journal*, 13(4), 615–631.

64. Vaidya, V. S., Ferguson, M. A., & Bonventre, J. V. (2008). Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 48, 463–493.

65. Jimenez-Triana, C. A., Castelan-Martinez, O. D., Rivas-Ruiz, R., Jimenez-Mendez, R., Medina, A., Clark, P., & ... Medeiros, M. (2015). Cisplatin nephrotoxicity and longitudinal growth in children with solid tumors: a retrospective cohort study. *Medicine*, (34).