



**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO  
AÑO 2023 – 2024**

**ESTUDIO DE FUNCIÓN RENAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES  
SUPERVIVIENTES AL CÁNCER INFANTIL**

**UNIDAD DE NEFROLOGIA INFANTIL DEL HOSPITAL CLINICO  
UNIVERSITARIO DE VALLADOLID**



**AUTORA: MARINA MORA SEVILLA**

Alumna de 6º de Medicina de la Universidad de Valladolid

**TUTORA: DRA. REBECA GARROTE MOLPECERES**

Médico Pediatra – Subespecialista en Nefrología, Inmunología  
y Reumatología Pediátricas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.  
Profesora Asociada de Pediatría de la Universidad de Valladolid



## **ÍNDICE**

1. RESUMEN .....	3
2. INTRODUCCIÓN .....	4
3. HIPÓTESIS .....	6
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	6
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	6
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	7
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	7
8. RESULTADOS .....	8
9. DISCUSIÓN .....	16
10. LIMITACIONES .....	18
11. CONCLUSIONES .....	18
12. BIBLIOGRAFÍA .....	19
13. ANEXOS .....	22

## **RESUMEN**

**Objetivos:** Estudiar la función renal y las características clínico-epidemiológicas, diagnóstico-terapéuticas y evolutivas de niños y adolescentes supervivientes al cáncer infantil en un centro terciario.

**Material/Métodos:** Estudio observacional transversal, descriptivo y analítico. Análisis de función renal. Población estudiada: niños ( $\leq 14$  años) del área de Valladolid-Este supervivientes a cáncer infantil, con seguimiento de al menos 1 año.

**Resultados:** Se registraron 42 pacientes con antecedente de cáncer infantil, ratio varón/mujer 1/1 y mediana etaria al diagnóstico de 5,96(3,06-11,35) años. 2(4,8%) menores de 1 año, 16(38,1%) de 1-5 años, 11(26,2%) de 5-10 años y 13(31%) mayores de 10 años. Tipo tumoral más frecuente (11, 26,19%): Leucemia linfoblástica aguda. Mediana de tiempo de seguimiento: 5,04(3,25-8,67) años. Mediana de tiempo libre de enfermedad: 2,21(0,96-6,06) años. 36(85,7%) recibieron tratamiento nefrotóxico [35(83,33%) quimioterapia, 2(4,76%) radioterapia y 1(2,4%) nefrectomía unilateral en paciente con tumor de Wilms]. 9(21,4%) niños desarrollaron DRA en fase aguda de tratamiento [4(45,45%) estadio-1, 5(55,55%) estadio-2], mayormente mujeres. Se confirma asociación estadísticamente significativa entre desarrollo de DRA (todos estadio-2) y recaída tumoral [5(55,55%),  $p < 0,031$ ], recibiendo dosis más altas de ciclofosfamida (1094,34 vs 2 g/m<sup>2</sup>) ( $p < 0,05$ ) y cisplatino (237,37 vs 26,18 g/m<sup>2</sup>) ( $p < 0,002$ ) que pacientes sin DRA. Actualmente 3 pacientes están afectados de tubulopatía nefrotóxica (hipomagnesemia+/-hipofosforemia). De momento, ninguno ha desarrollado ERC, ni proteinuria ni HTA.

**Conclusiones:** El tratamiento del cáncer infantil asocia importante nefrotoxicidad, con riesgo de DRA y ERC. En nuestra serie los episodios de DRA se relacionaron principalmente con cisplatino y ciclofosfamida. Es importante realizar un diagnóstico y tratamiento precoz del DRA y ERC, identificar a los pacientes de alto riesgo (politerapia, tumores más agresivos o con afectación renal directa, recaídas tumorales), elaborar protocolos de seguimiento de la función renal a largo plazo y estudiar nuevos biomarcadores que proporcionen un diagnóstico precoz para mejorar la calidad de vida de estos niños y sus respectivas familias.

**Palabras clave:** nefrotoxicidad, cáncer infantil, supervivientes, daño renal agudo, enfermedad renal crónica

## **INTRODUCCIÓN**

### **Desarrollo de la función renal**

La nefrogénesis se produce entre las semanas 9ª y 36ª de la gestación. La masa nefrogénica aproximada está entre 1 y 2 millones de nefronas funcionantes al nacimiento, presentando variabilidad interindividual, con escasa capacidad de regeneración una vez dañadas. Esa masa nefrogénica esta sujeta a factores como la edad gestacional y la somatometría al nacimiento, estando claramente relacionada con la prematuridad y el bajo peso al nacimiento<sup>1,2</sup>. También influyen factores como la presencia de malformaciones nefrourológicas (de diagnóstico pre o postnatal), el hecho de ser monorreno (congénito o adquirido), el sobrepeso/obesidad y noxas externas como nefrotoxicidad por diferentes fármacos<sup>1-3</sup> (**Tabla 1**).

La reducción en el número de nefronas conduce a hipertrofia compensatoria e hiperfiltración, fracasando posteriormente la respuesta adaptativa con desarrollo progresivo de hipertensión, glomeruloesclerosis y fibrosis<sup>1-3</sup>.

La disfunción renal crónica puede manifestarse en forma de hipertensión arterial (HTA), proteinuria, disfunción tubular, hiperfiltración y reducción de la tasa de Filtrado Glomerular<sup>1-3</sup>.

<b>Genética</b>	<b>Prenatal (prematuridad)</b>	<b>Edad pediátrica</b>	<b>Edad adulta</b>
RET PAX2 ACE OSR1 ALDH1A2	Nutrición Retraso de crecimiento intrauterino (CIR) Déficit de hierro/vitamina A/D Hiperglucemia Alcohol / tabaco Fármacos (ciclosporina, IECA, AINE, aminoglucósidos)	Nutrición Daño renal agudo (DRA) Fármacos Enfermedades crónicas HTA	Diabetes HTA Enfermedades autoinmunes ITU Obstrucción del tracto urinario DRA Fármacos

**Tabla 1: Factores que intervienen en el recuento de nefronas a lo largo de la vida<sup>3</sup>**

Los episodios de daño renal agudo (DRA) condicionan la función renal a largo plazo. Ese DRA será de mayor o menor grado en función de determinadas características prenatales, perinatales y postnatales, facilitando el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) de forma evolutiva. Es importante su diagnóstico y tratamiento precoz en estadios iniciales<sup>4-6</sup>.

### **El Cáncer Infantil en Cifras**

A pesar de la baja incidencia del cáncer en la edad pediátrica ya que corresponde a 1-2% del total del cáncer a todas las edades, constituye un importante problema socio-sanitario, siendo la primera causa de mortalidad infantil en nuestro medio.

En Europa cerca de 15.000 niños ≤ 14 años y 20.000 adolescentes y adultos jóvenes son diagnosticados de cáncer cada año<sup>7</sup>. Según datos del Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP)<sup>8</sup>, en España se diagnostican una media anual de 1.100 nuevos casos de tumores infantiles en niños entre 0 y 14 años y aproximadamente 450 casos entre 15 y 19 años; con una tasa de incidencia bruta anual de 158 casos/1.000.000 niños de 0-14 años en España y de 172,69 casos/1.000.000 niños de 0-14 años en Castilla y León<sup>9</sup>.

Los tumores infantiles más frecuentes son las leucemias (28,1%), seguidas por los tumores del sistema nervioso central (24,7%) y los linfomas (12,1%); siendo los tumores renales los séptimos en frecuencia (5%). La distribución relativa de los distintos tipos de tumores cambia en función de la edad. El mayor porcentaje se encuentra en el grupo de niños de 1-4 años (33,3%), seguido por los niños de 5-9 años y los de 10-14 años en la misma proporción (28,3%) y de los menores de 1

año (10%). Por sexos la incidencia es discretamente mayor en niños que en niñas, con una razón M/F de 1,3, en general para la mayoría de tumores<sup>7</sup>.

En las últimas décadas, debido al aumento de las tasas de cáncer infantil y gracias a los avances e inversiones mundiales en su investigación, ha aumentado el número de supervivientes. Se ha conseguido llegar a cifras de supervivencia global al cáncer en torno al 80% en países desarrollados, siendo en España del 85% (83,9-86,4) y del 82% (81,0-83,7) a los 3 y 5 años del diagnóstico, respectivamente<sup>7</sup>. Sin embargo, su calidad de vida a largo plazo se ve resentida por asociar alto riesgo de desarrollar segundos y terceros tumores, la aparición de secuelas y el desarrollo de efectos secundarios a cualquier nivel (pulmonar, cardíaco, cognitivo, endocrino, auditivo, renal) dependiendo del tipo de tumor padecido y del protocolo terapéutico recibido<sup>10-14</sup>.

Tras los primeros 5 años de supervivencia al cáncer se mantiene un riesgo de mortalidad atribuible al tumor inicial, a un nuevo tumor o al propio tratamiento que hace que la supervivencia en años posteriores se reduzca significativamente. Aproximadamente el 75% de supervivientes al cáncer infantil desarrollan al menos una patología crónica en los 30 años siguientes al diagnóstico, principalmente toxicidad renal y cardíaca inducidas por quimioterapia, radioterapia, cirugía oncológica o tratamiento de metástasis<sup>10-14</sup>. Estos niños se estima que tienen un riesgo de problemas sanitarios de riesgo vital 8-9 veces superior al de sus hermanos<sup>15</sup>.

### **Nefrotoxicidad asociada al cáncer infantil**

La nefrotoxicidad es un efecto secundario frecuente asociado a múltiples fármacos quimioterápicos entre los que destacan: cisplatino, carboplatino, metotrexato, ifosfamida y ciclofosfamida; cuya toxicidad renal persiste durante más de diez años del tratamiento en hasta el 45% de pacientes tratados, según las series<sup>10,16</sup>. También se asocia al uso de otras medicaciones como antibióticos, antifúngicos o antivirales, así como a radioterapia o la necesidad de nefrectomía por presencia de un tumor primario renal o metastásico<sup>17</sup>.

Esta nefrotoxicidad puede manifestarse en forma de descenso del filtrado glomerular (FG), proteinuria, tubulopatía e HTA; pudiendo ocasionar daño renal agudo (DRA) o incluso evolucionar al desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) o terminal (ERT), siendo ésta un factor de riesgo independiente de mortalidad y enfermedad cardiovascular<sup>18,19</sup>. Se sabe que la incidencia acumulada de DRA en el niño con cáncer alcanza más del 50% en el primer año de tratamiento y que uno de cada 5 niños afectados de cáncer desarrolla ERC<sup>20</sup>.

En los últimos años varias publicaciones se hacen eco de ello<sup>17,21,22</sup>, proponiendo el estudio de factores de riesgo del paciente, del tumor diagnosticado e inherentes al tratamiento recibido. De esta manera, además de intentar establecer estrategias de protección renal como la hiperhidratación, la alcalinización urinaria, la administración de MESNA o leucovorín (prevención de nefropatía por cristales del metotrexato) o la realización de nefrectomías selectivas en pacientes con Tumor de Wilms seleccionados<sup>23,24</sup>, se defiende la estandarización del estudio de función renal basal previo al inicio del tratamiento y en las diferentes fases del mismo para establecer dichos factores de riesgo y proponer un esquema de seguimiento de función renal a corto y largo plazo individualizado. Para ello es fundamental la colaboración entre las Unidades de Oncología y Nefrología Pediátricas a nivel hospitalario.

Fisiológicamente el FG disminuye una media de 0,95 ml/min al año a partir de los 50 años de edad<sup>25</sup>. Diversos estudios comparativos muestran mayor reducción en supervivientes a cáncer infantil<sup>21,26</sup>. La mayoría de estudios publicados relacionan la disfunción glomerular con el uso de cisplatino, ifosfamida, aminoglucósidos, vancomicina y/o la práctica de una nefrectomía. Sin embargo, no existen estudios de seguimiento a muy largo plazo que analicen en profundidad los factores de riesgo más significativos asociados al desarrollo de ERC. Algunos estudios indican que las ecuaciones de estimación del FG que utilizan únicamente creatinina dan una sobreestimación de la función glomerular, lo que implicaría que la prevalencia de disfunción glomerular es mayor, siendo mejor biomarcador renal la cistatina C plasmática en estos pacientes<sup>27</sup>.

La proteinuria es uno de los marcadores más precoces de ERC, constituyendo un predictor independiente de mortalidad en la población general<sup>28</sup>. La prevalencia de proteinuria en las publicaciones varía de entre el 3,5 al 84%, con amplias diferencias debido a la variación de sus

definiciones. Se piensa que está relacionada con fenómenos de hiperfiltración glomerular y el desarrollo de glomerulosclerosis por reducción de la masa nefrogénica<sup>1-3,29</sup>.

En cuanto a las alteraciones electrolíticas destacan el desarrollo de hipofosfatemia e hipomagnesemia como disfunciones tubulares asociadas al uso de ifosfamida (disfunción tubular proximal con tasas de entre el 32,8-39,2%)<sup>30-32</sup> y cisplatino / carboplatino (disfunciones tubular proximal y distal con tasas del 13,2-28,6%)<sup>30,33</sup>, respectivamente. La hipofosfatemia se relaciona con osteomalacia en el adulto y raquitismo en niños, mientras que la hipomagnesemia puede producir síntomas diversos dependiendo de la severidad (calambres musculares, cansancio, convulsiones o coma)<sup>34</sup>. Asimismo estos fármacos pueden provocar diabetes insípida nefrogénica.

En relación con la HTA se sabe que la HTA no controlada es el factor de riesgo más importante relacionado con mortalidad, enfermedad cardiovascular e IAM a nivel mundial<sup>35</sup>. Muchos supervivientes a cáncer infantil tienen alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular secundario al uso de antraciclinas y radiación, efecto que se suma al desarrollo de HTA en caso de asociar tratamiento con fármacos nefrotóxicos, con tasas de prevalencia de alrededor del 50% a largo plazo. Se identifica como importante factor de riesgo asociado al desarrollo de HTA la asociación con obesidad en estos pacientes, relacionado con el estilo de vida y el uso de glucocorticoides<sup>36,37</sup>.

## **HIPÓTESIS**

Los niños y adolescentes supervivientes al cáncer infantil asocian mayor riesgo de daño renal agudo (DRA) y desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) a largo plazo.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

**1.- Objetivo Principal:** Estudiar la función renal en pacientes pediátricos (niños ≤14 años) y adolescentes supervivientes al cáncer infantil.

### **2.- Objetivos Secundarios:**

- Estudiar las características clínico-epidemiológicas, terapéuticas y evolutivas de los niños ≤ 14 años diagnosticados de cáncer infantil que hayan sobrevivido a la enfermedad en nuestro medio.
- Valorar la función renal durante la fase de tratamiento activo de la enfermedad para conocer el porcentaje de pacientes que desarrollaron DRA.
- Valorar la función renal a largo plazo mediante el cálculo del filtrado glomerular estimado (FGe) con fórmulas estandarizadas, así como la presencia de alteración de la capacidad de concentración urinaria, daño tubular por alteración de excreciones fraccionadas de electrolitos, la existencia de proteinuria o HTA como marcadores de riesgo de desarrollo de ERC.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño:** Estudio observacional y transversal.

- **Primera parte del estudio:** Descriptivo retrospectivo de las características clínico-epidemiológicas, terapéuticas y evolutivas de los niños ≤ 14 años diagnosticados de cáncer infantil. Valoración de función renal y desarrollo de DRA durante la fase activa de tratamiento.
- **Segunda parte del estudio:** Transversal, analizando la función renal mediante el cálculo del filtrado glomerular estimado con fórmulas estandarizadas, así como la presencia de alteración de la capacidad de concentración urinaria u otros datos de disfunción tubular (alteraciones hidroelectrolíticas), de proteinuria o HTA como marcadores de riesgo de desarrollo de ERC.

**Población estudiada:** pacientes diagnosticados de cáncer infantil (≤14 años de edad al diagnóstico) en seguimiento en la consulta de Hemato-Oncología Pediátrica y valorados en la consulta de Nefrología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

**Periodo de estudio:** Se analizarán los datos de los pacientes pediátricos registrados con dicho diagnóstico que acudieron a revisión en consulta del 1 de enero de 2024 al 30 de abril de 2024. Seguimiento de función renal posterior de al menos un año tras finalizar tratamiento.

**Fuentes de datos:** Historias clínicas informatizadas de los ingresos en el Servicio de Pediatría y las consultas en Hemato-oncología y Nefrología Pediátricas durante el periodo de estudio.

**Variables de estudio:**

- **De identificación del paciente:** edad, sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico.
- **Variables clínicas:** peso, talla, índice de masa corporal, antecedente de prematuridad, peso al nacimiento, patologías previas (incluyendo nefrourológica), tensión arterial percentilada según criterios de la *Task Force for Blood Pressure in Children*<sup>38</sup>.
- **Variables diagnóstico-terapéuticas:** grupo tumoral ICC3<sup>9</sup>, biomarcadores de función renal en sangre y orina (indicados en el apartado de valoración de función renal), necesidad de quimioterapia (tipo de fármaco y dosis) o radioterapia, indicación de nefrectomía.
- **Variables evolutivas:**
  - **Generales:** tiempo de seguimiento, tiempo libre de enfermedad, presencia de recaída, tipo de tratamiento utilizado, necesidad de nefrectomía.
  - **Valoración de función renal:** Estudio analítico de sangre (creatinina plasmática con estimación del filtrado glomerular según la *fórmula de Schwartz de 2009*<sup>39</sup>, cistatina C plasmática<sup>39</sup>, presencia o no de acidosis metabólica, alteraciones hidroelectrolíticas), de orina (proteinuria y alteración de la capacidad de concentración urinaria mediante determinación de osmolaridad urinaria tras restricción hídrica, presencia de datos de daño tubular). Desarrollo o no de DRA utilizando los *criterios KDIGO-2012 (Anexo I)*<sup>4,5</sup> y de ERC según el *estadio de función renal KDIGO-2012 (Anexo II)*<sup>6</sup>, considerando patológico un FG estimado < 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará un análisis inicialmente descriptivo de la muestra y posteriormente comparativo en función del sexo y del desarrollo o no de DRA o ERC y de la existencia de recaída tumoral.

Los datos recogidos y generados en Excel se analizarán con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Se ha establecido un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

De las variables cuantitativas se expresarán la mediana con los cuartiles primero y tercero como medida de dispersión y de las variables cualitativas la frecuencia absoluta (n), que refleja el número de casos en la población establecida durante el periodo de estudio, y la frecuencia relativa (%). Se utilizará el test de Kolmogorov Smirnov para comprobar la normalidad.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson se analizará la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 sea mayor del 20%, se utilizará el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías. Las comparaciones de los valores cuantitativos se realizarán a través de la prueba de T de Student para muestras independientes.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El desarrollo del proyecto se llevará a cabo en conformidad con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y sus revisiones de las asambleas posteriores de Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica, que establecen principios éticos para la investigación médica en seres humanos. Se respetarán la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, que define los principios y las directrices detalladas de Buena Práctica Clínica y el Convenio sobre derechos humanos y la biomedicina, firmado en Oviedo el 4 de abril de 1997 y actualizaciones posteriores.

Tanto la investigadora principal de este estudio como su tutora garantizan que todo dato clínico recogido de los pacientes a estudio serán separados de sus datos de identificación personal, asegurando así el anonimato de los sujetos; en conformidad con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre), el RD 1720/2007 de 21 de diciembre, que aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo, (que regula el consentimiento informado y la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, que modifica la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

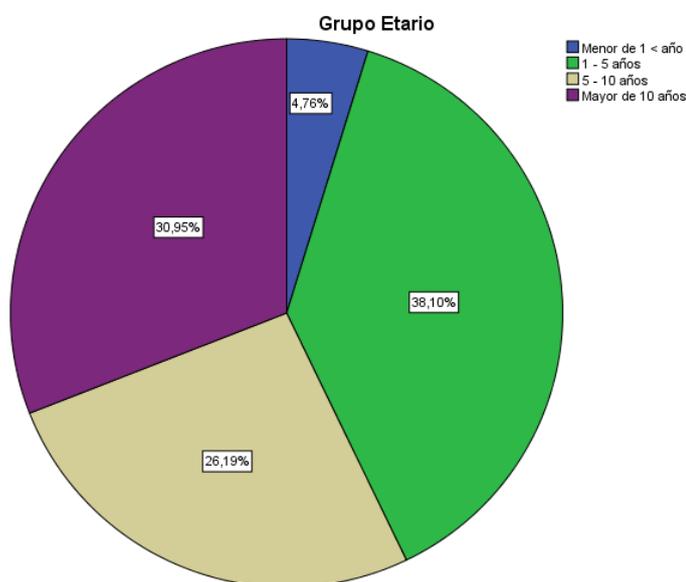
El acceso a la información clínica, con fines de investigación, corresponde tanto a la investigadora principal como a su tutora. Se ha solicitado y obtenido la aprobación al Comité de Ética de Investigación del hospital, con código de aceptación: *PI 23-3218*.

## **RESULTADOS**

### **1.- Datos generales de la muestra de estudio**

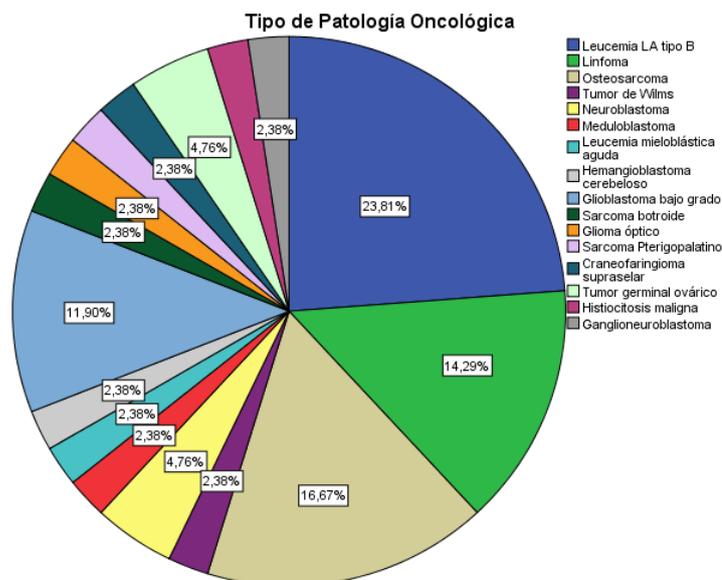
Se incluyeron 42 pacientes pediátricos con antecedente de cáncer infantil, de los cuales la mitad eran varones (21) y la otra mitad (21) mujeres, con una mediana etaria al diagnóstico de 5,96 años (3,06-11,35). Ninguno de ellos tenía antecedentes familiares ni personales de malformaciones nefrourológicas, DRA ni ERC.

La distribución de pacientes según el grupo etario al diagnóstico fue la siguiente: 2 pacientes (4,8%) fueron diagnosticados de cáncer cuando tenían menos de 1 año de vida, 16 (38,1%) a una edad de entre 1 y 5 años, 11 (26,2%) entre los 5 y 10 años y 13 (31%) en mayores de 10 años de edad (**Figura 1**).



**Figura 1: Distribución tumoral por grupos de edad al diagnóstico**

Los tumores más frecuentes diagnosticados fueron las leucemias con 11 pacientes (26,19%), de ellas 10 (23,81% de la muestra total) eran leucemias linfoblásticas agudas (LLA) tipo B y 1 (2,38%) leucemia mieloblástica aguda. Los segundos tumores más frecuentes fueron los tumores del sistema nervioso central (9 pacientes, 21,42%), seguidos de osteosarcomas (7 niños, 16,7%), linfomas (6 niños, 14,3%), tumores del sistema nervioso periférico (3 niños, 7,1%), 2 sarcomas de tejidos blandos (4,76%), 1 tumor de Wilms, 1 Osteosarcoma (2,38%), 1 tumor germinal ovárico (2,38%), 1 histiocitosis maligna (2,38%) (**Figura 2**).



**Figura 2: Tipos de tumores que padecieron los pacientes de la muestra**

La mediana de tiempo de seguimiento fue de 5,04 años (3,25-8,67), con una mediana etaria al finalizar el tratamiento de 7 años (4,23-11,58), una mediana etaria actual de 13,46 años (8,86-15,75) y una mediana de tiempo libre de enfermedad de 2,21 años (0,96-6,06).

Del total de pacientes, 36 (85,7%) recibieron tratamiento nefrotóxico, 35 (83,33%) precisó quimioterapia con medicación nefrotóxica, 2 pacientes (4,76%) requirió radioterapia [dosis: 53,1 Gy (52,2-54)] y solo se realizó nefrectomía unilateral en el paciente afecto de tumor de Wilms.

Entre los fármacos quimioterápicos nefrotóxicos utilizados destacan: ciclofosfamida (21 niños, 50%), metotrexato intravenoso a dosis altas (14 pacientes, 33,3%), ifosfamida (10 niños, 23,8%), cisplatino (6 pacientes, 14,3%), carboplatino (5 niños, 11,9%), mercaptopurina (10 pacientes, 23,8%) y fludarabina (1 niño, 2,4%). Ninguno de ellos fue tratado con mitomicina.

De ellos, 9 niños (21,4%) presentaron un daño renal agudo (DRA) durante el tratamiento, cumpliendo los criterios de KDIGO-2012, tanto por aumento de las cifras de creatinina plasmática como por presencia de oliguria. La mediana de creatinina plasmática máxima durante el episodio de DRA fue de 1,78 mg/dl (0,98-2,58), con un flujo urinario mínimo de 0,6 cc/kg/h (0,3-0,9). De ellos, 4 (45,5%) presentaron DRA en estadio 1 y 5 (55,5%) DRA en estadio 2, precisando seguimiento posterior en consulta de Nefrología Pediátrica.

Detalle de las dosis medianas acumulativas de fármacos nefrotóxicos administradas:

- *Metotrexato iv a dosis altas:* 19,59 g/m<sup>2</sup> (13,26-27,78).
- *Ciclofosfamida iv:* 4 g/m<sup>2</sup> (2,84-6,2).
- *Ifosfamida iv:* 49785,72 mg/m<sup>2</sup> (28847,73-61502,37).
- *Cisplatino iv:* 492,38 mg/m<sup>2</sup> (329,19-647,44).
- *Carboplatino iv:* 4068,12 mg/m<sup>2</sup> (1942,78-5149,99).
- *Mercaptopurina:* 78,02 mg/m<sup>2</sup> (58,62-2185,71).
- *Fludarabina:* 100 mg/m<sup>2</sup>.

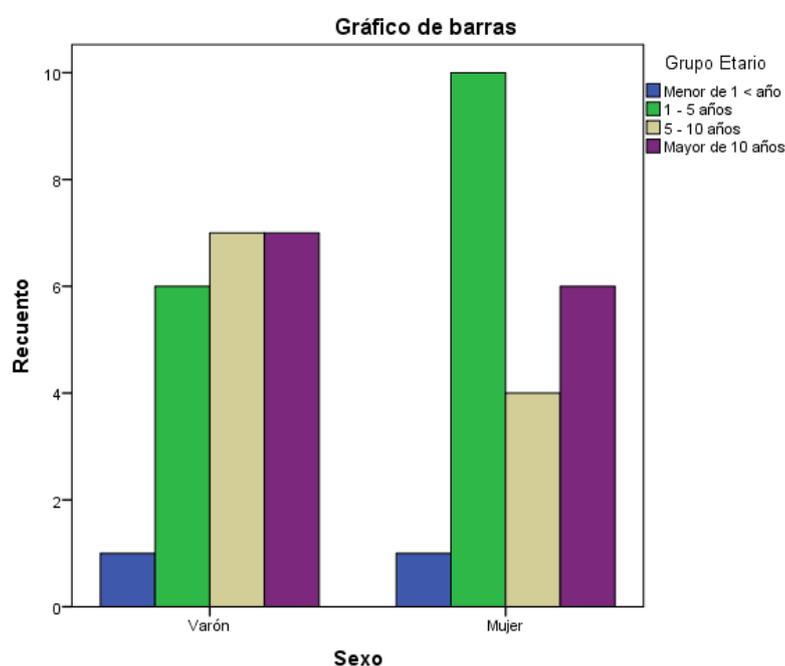
El estudio de función renal actual muestra medianas de creatinina plasmática de 0,49 mg/dl (0,39-0,72) y de FGe (Schwartz 2009) de 109,68 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (94,59-130,79). La mediana de cistatina C plasmática es de 0,7 mg/l (0,6-0,8) y la de osmolaridad unaria en primera micción de la mañana de 906,5 mOsm/kg (721,5-1036). Ausencia de HTA y proteinuria en la serie. En cuanto a alteraciones hidroelectrolíticas, 3 pacientes presentan hipomagnesemia con una cifra mediana de 1,2 mg (1-1,6) asociado a hipermagnesuria con mediana de excreción fraccionada de magnesio del

3,2% (3-3,4). La hipomagnesemia se asoció con hipercalciuria por nefrotoxicidad por platinos. Además, 2 de ellos asocian hipofosforemia para la edad, con una mediana de tasa de reabsorción tubular de fosfato del 64,7% (56,8-72,6). Estos pacientes están afectos de una tubulopatía por nefrotoxicidad y requieren suplementación oral con aportes de fósforo inorgánico y magnesio. Por el momento, ninguno de los pacientes del estudio cumple criterios de diagnóstico de ERC<sup>6</sup>.

## **2.- Comparación según el sexo**

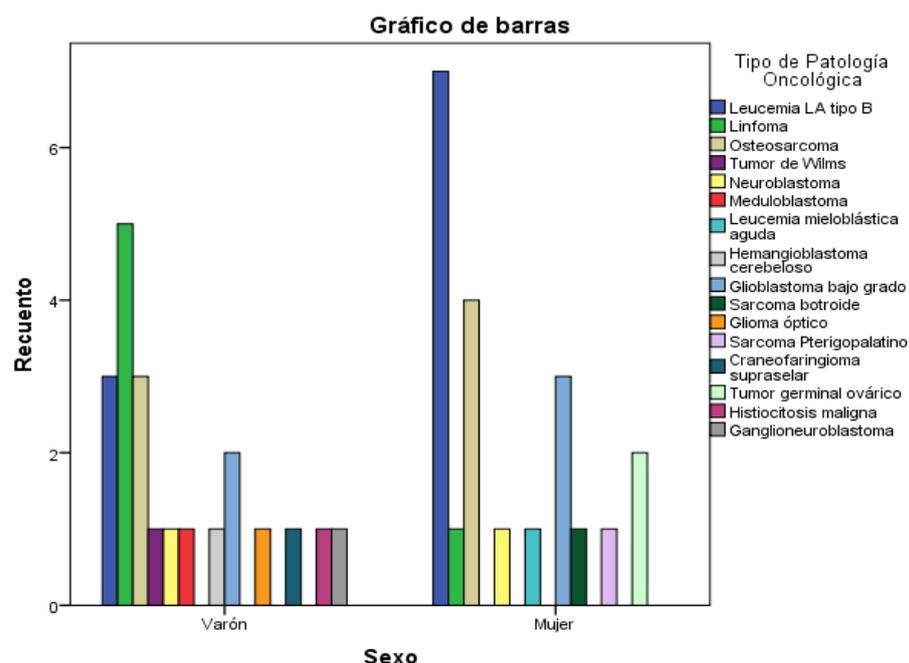
En el estudio se incluyeron 42 pacientes, 21 (50%) varones y 21 mujeres (50%), con mediana etaria al diagnóstico de 6,33 años (2,73-11,38) en varones y 5 años (3,11-11,13) en mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,620$ ).

En cuanto a la distribución por grupo etario no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,590$ ). Esta distribución se muestra en la **Figura 3**.



**Figura 3: Distribución tumoral por grupos de edad según el sexo**

La distribución de casos por grupo tumoral según el sexo tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas en la muestra de estudio (**Figura 4**).



**Figura 4: Distribución de casos por grupo tumoral según el sexo**

Con respecto a la comparación de las variables cualitativas por sexo, se obtuvo el resultado mostrado en la **Tabla 2**.

**Tabla 2: Comparación de variables cualitativas en función del sexo**

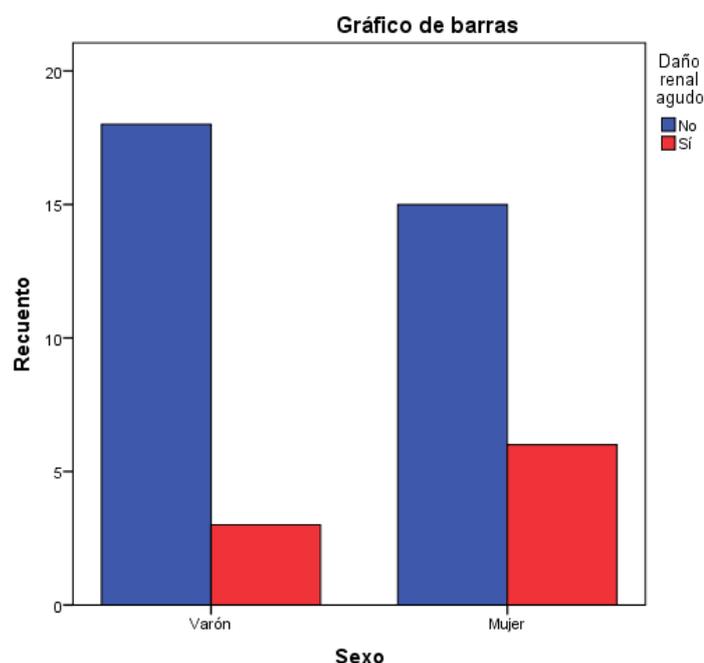
VARIABLE ANALIZADA	VARÓN	MUJER	COMPARATIVA (p-valor)
<b>Distribución por grupo etario</b>			
Menor de 1 año de vida	1 (4,76%)	1 (4,76%)	0,59
De 1 a 5 años	6 (28,57%)	10 (47,62%)	
De 5 a 10 años	7 (33,33%)	4 (19,05%)	
Mayor de 10 años de vida	7 (33,33%)	6 (28,57%)	
Tratamiento nefrotóxico	16 (76,19%)	20 (95,24%)	0,078
Quimioterapia nefrotóxica	15 (71,43%)	20 (95,24%)	<b>0,031</b>
Tratamiento con Metotrexato iv a altas dosis	5 (23,81%)	9 (42,86%)	0,19
Tratamiento con Ciclofosfamida	10 (47,62%)	11 (52,38%)	0,758
Tratamiento con Ifosfamida	3 (14,29%)	7 (33,33%)	0,143
Tratamiento con Cisplatino	3 (14,29%)	3 (14,29%)	1
Tratamiento con Carboplatino	2 (9,52%)	3 (14,29%)	0,633
Tratamiento con Mercaptopurina	3 (14,29%)	7 (33,33%)	0,143
Tratamiento con Fludarabina	0	1 (4,76%)	0,235
Tratamiento con Radioterapia	2 (9,52%)	0	0,09
Daño renal agudo	3 (14,29%)	6 (28,57%)	0,256
Presencia de recaída	6 (28,57%)	5 (23,81%)	0,726
Recaída y daño renal agudo	1 (4,76%)	4 (19,05%)	0,141
Derivado a Nefrología Pediátrica	5 (23,81%)	6 (28,57%)	0,726
<b>TOTAL</b>	<b>21 (100%)</b>	<b>21 (100%)</b>	<b>42 (100%)</b>

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de mujeres que reciben tratamiento nefrotóxico (20 pacientes, 95,24%), siendo mayor que en varones (15 pacientes, 71,43%), con  $p = 0,031$ . Aunque no existen diferencias estadísticamente significativas en porcentajes según el fármaco quimioterápico utilizado, se observa mayor utilización de metotrexato

intravenoso a dosis altas, ciclofosfamida, ifosfamida, mercaptopurina y fludarabina en mujeres (**Tabla 2**). A pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo tumoral según el sexo, sí que se encuentra mayor porcentaje de LLA tipo B en mujeres [7 casos (33,33% de los tumores en mujeres) vs 3 (14,29% de tumores en varones)]; de los cuales 2 (28,57%) fueron LLA tipo B de alto riesgo que recidivaron.

Se objetivó mayor porcentaje de recaídas en varones que mujeres [6 casos en varones (28,57%) vs 5 en mujeres (23,81%)], sin diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,726$ ).

En cuanto al antecedente de DRA, se observa mayor porcentaje en mujeres [6 (28,57%)] vs varones [3 (14,29%)] sin alcanzar la significación estadística ( $p = 0,256$ ) (**Figura 5**). Esto mismo sucede al analizar la relación de la presencia de DRA y recaída, siendo mayor en mujeres frente a varones, sin diferencias estadísticamente significativas [4 casos en mujeres (19,05%) vs 1 caso en un varón (4,76%),  $p = 0,141$ ].



**Figura 5: Distribución de casos de Daño Renal Agudo en función del sexo**

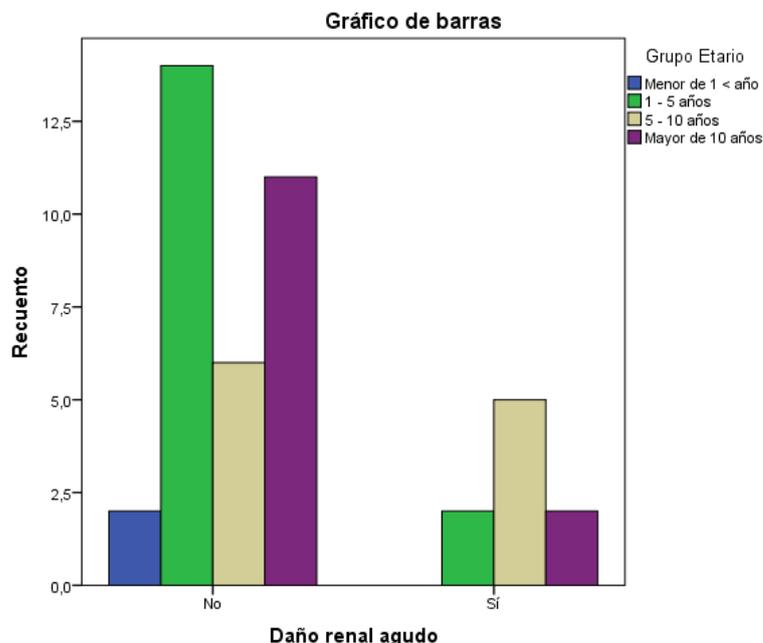
En el análisis por sexos de las variables cuantitativas no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en somatometría ni en la bioquímica general. A pesar de que hay diferencias en las dosis de ifosfamida, carboplatino, fludarabina y radioterapia, éstas no alcanzan la significación estadística, como se muestra en la **Tabla 3 (Anexo III)**. Estos hechos vienen condicionados por el grupo tumoral del paciente y la existencia o no de recaída, lo que implica mayor dosificación de fármacos nefrotóxicos en los pacientes de peor pronóstico.

### **3.- Comparación según el antecedente de DRA**

De los 42 pacientes de la muestra, 9 pacientes (21,42%) presentaron DRA durante el tratamiento, cumpliendo los criterios de KDIGO-2012<sup>4,5</sup>, tanto por aumento de las cifras de creatinina plasmática como por presencia de oliguria. La mediana de creatinina plasmática máxima durante el episodio de DRA fue de 1,78 mg/dl (0,98-2,58), con un flujo urinario mínimo de 0,6 cc/kg/h (0,3-0,9). De ellos, 4 (45,55%) presentaron DRA en estadio 1 y 5 (55,55%) DRA en estadio 2, precisando seguimiento posterior en consulta de Nefrología Pediátrica. Ninguno de ellos presentó clínica compatible con síndrome de lisis tumoral. Los pacientes que desarrollaron DRA estadio 2 precisaron ajuste de fármacos quimioterápicos.

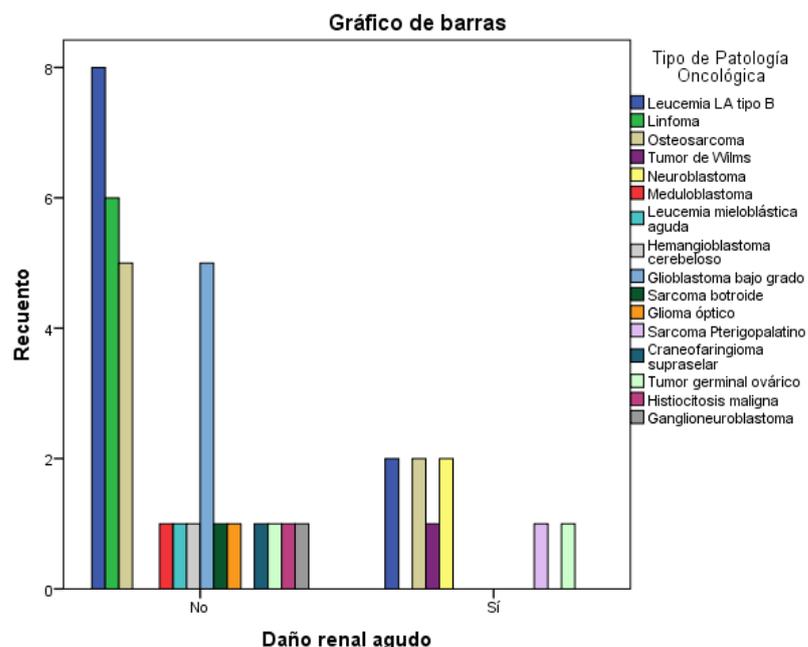
De los 9 pacientes que desarrollaron DRA durante la fase activa del cáncer, 6 (66,67%) eran mujeres y 3 (33,33%) varones, con una mediana etaria al diagnóstico de cáncer de 7,3 años (5,14-13,72) en mujeres vs 7,92 años (1,33-9,92) en varones. Hecho comentado en el apartado anterior.

La **Figura 6** muestra la distribución de casos de DRA por grupo de edad: 2 pacientes (22,22%) con edad entre 1-5 años, 5 (55,55%) en el grupo de 5-10 años y 2 (22,22%) en mayores de 10 años, no se registró ningún paciente con DRA en el grupo de pacientes diagnosticado de cáncer de menos de 1 año de vida.



**Figura 6: Distribución de niños y adolescentes supervivientes a cáncer infantil en función del desarrollo de DRA y el grupo de edad**

Respecto al tipo tumoral que padecieron los pacientes con DRA, 2 (22,22%) LLA tipo B, 2 (22,22%) osteosarcomas, 2 (22,22%) neuroblastomas, 1 (11,11%) sarcoma pterigopalatino, 1 (11,11%) tumor ovárico y 1 (11,11%) paciente con tumor de Wilms (**Figura 7**).



**Figura 7: Distribución de niños y adolescentes supervivientes a cáncer infantil en función del desarrollo de DRA y el tipo tumoral**

La comparación de las variables cualitativas según el antecedente o no de DRA, se muestra en la **Tabla 4**.

**Tabla 4: Comparación de variables cualitativas en función del antecedente de DRA**

VARIABLE ANALIZADA	SIN DRA	CON DRA	COMPARATIVA (p-valor)
<b>Distribución por grupo etario</b>			
Menor de 1 año de vida	2 (6,06%)	0	0,153
De 1 a 5 años	14 (42,42%)	2 (22,22%)	
De 5 a 10 años	6 (18,18%)	5 (55,55%)	
Mayor de 10 años de vida	11 (33,33%)	2 (22,22%)	
<b>Tratamiento nefrotóxico</b>	27 (81,82%)	9 (100%)	0,076
<b>Quimioterapia nefrotóxica</b>	27 (81,82%)	9 (100%)	0,076
<b>Tratamiento con Metotrexato iv a altas dosis</b>	11 (33,33%)	3 (33,33%)	1
<b>Tratamiento con Ciclofosfamida</b>	16 (48,49%)	5 (55,55%)	0,707
<b>Tratamiento con Ifosfamida</b>	7 (21,21%)	3 (33,33%)	0,461
<b>Tratamiento con Cisplatino</b>	2 (6,06%)	4 (44,44%)	<b>0,008</b>
<b>Tratamiento con Carboplatino</b>	4 (12,12%)	1 (11,11%)	0,933
<b>Tratamiento con Mercaptopurina</b>	8 (24,24%)	2 (22,22%)	0,899
<b>Tratamiento con Fludarabina</b>	1 (3,03%)	0	0,484
<b>Tratamiento con Radioterapia</b>	2 (6,06%)	0	0,319
<b>Presencia de recaída</b>	6 (18,18%)	5 (55,55%)	<b>0,031</b>
<b>Derivado a Nefrología Pediátrica</b>	2 (6,06%)	9 (100%)	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Nefrectomía</b>	0	1 (11,11%)	0,485
<b>TOTAL</b>	<b>33 (78,57%)</b>	<b>9 (21,43%)</b>	<b>42 (100%)</b>

El análisis demostró relación estadísticamente significativa entre recaer y haber desarrollado DRA ( $p = 0,031$ ), así como entre el tratamiento con cisplatino y DRA ( $p = 0,008$ ). Todos los pacientes con DRA fueron derivados a consulta de Nefrología Pediátrica.

Al comparar las variables cuantitativas en función del antecedentes de DRA (**Tabla 5 – Anexo IV**) se objetivan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las dosis de ciclofosfamida ( $p = 0,05$ ) y cisplatino ( $p = 0,002$ ), de forma que los pacientes con DRA recibieron dosis más altas de ciclofosfamida (1094,34 g/m<sup>2</sup> vs 2 g/m<sup>2</sup>) y de cisplatino (237,37 mg/m<sup>2</sup> vs 26,18 mg/m<sup>2</sup>) que los que no tuvieron DRA. Asimismo se muestra que los pacientes con DRA recibieron mayores dosis de metotrexato, ifosfamida y mercaptopurina y el grupo que no desarrolló DRA recibió mayor dosis de carboplatino; diferencias que no alcanzar la significación estadística. Ninguno de los pacientes tratados con radioterapia o fludarabina tuvo DRA en la serie analizada.

#### **4.- Grupo de pacientes con recaída tumoral**

El 26,2% de los pacientes (11) presentaron recaída tumoral, siendo el 54,5% (6) varones con una mediana etaria al diagnóstico de 6,17 años (4,58-10,08) y una mediana de tiempo libre de enfermedad de 1,08 años (0,25-1,67). La mediana etaria al finalizar el tratamiento fue de 9,21 años (7-10,63).

De ellos 3 (27,3%) padecían tumores del SNS, 2 (18,2%) leucemias linfoblásticas agudas tipo B de alto riesgo, 2 (18,2%) linfomas, 2(18,2%) neuroblastomas, 1 (9,1%) osteosarcoma y 1 (9,1%) sarcoma de partes blandas.

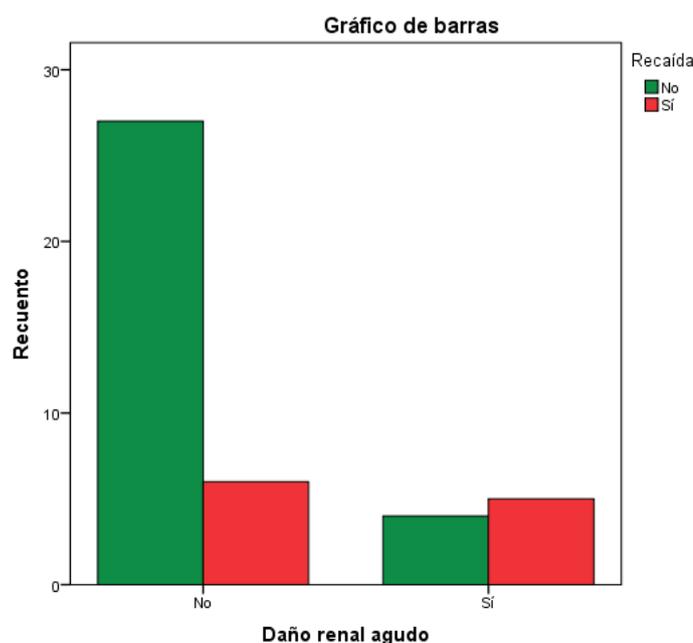
En cuanto a su distribución por grupos de edad al diagnóstico: 1 (9,1%) pertenecía al grupo de menores de 1 año de vida, 2 (18,2%) al de 1 a 5 años de edad, 5 (45,5%) a niños de entre 5 y 10 años y 3 (27,3%) a mayores de 10 años de vida.

Del total de pacientes con recaída (11), 9 (81,8%) recibieron tratamiento nefrotóxico en forma de diversos fármacos quimioterápicos, 1 (9,1%) precisó radioterapia (dosis total: 52,2 Gy) y ninguno fue nefrectomizado. Dentro de los fármacos quimioterápicos nefrotóxicos utilizados destacan: ciclofosfamida (7 niños, 63,6%), metotrexato intravenoso a dosis altas (3 pacientes, 27,3%), ifosfamida (2 niños, 18,2%), cisplatino (3 pacientes, 27,3%), carboplatino (2 niños, 18,2%) y mercaptopurina (2 pacientes, 18,2%). Ninguno de ellos fue tratado con mitomicina ni con fludarabina.

A continuación se detallan las dosis medianas acumulativas de fármacos nefrotóxicos:

- *Metotrexato iv a dosis altas:* 23,61 g/m<sup>2</sup> (19,74-133,08).
- *Ciclofosfamida iv:* 6,28 g/m<sup>2</sup> (3,92-7,74).
- *Ifosfamida iv:* 62622,47 mg/m<sup>2</sup> (36974,36-88270,59).
- *Cisplatino iv:* 469,83 mg/m<sup>2</sup> (269,89-800).
- *Carboplatino iv:* 2215,095 mg/m<sup>2</sup> (362,07-4068,12).
- *Mercaptopurina:* 775,9 mg/m<sup>2</sup> (64-1487,8).

De ellos, 5 niños (45,5%) presentaron DRA estadio 2 durante el tratamiento, cumpliendo los criterios de KDIGO-2012<sup>4,5</sup>, tanto por aumento de las cifras de creatinina plasmática como por presencia de oliguria. El análisis estadístico mostró relación estadísticamente significativa entre recaer y haber desarrollado DRA ( $p = 0,031$ ) (**Figura 8**). Todos están en seguimiento en Nefrología Pediátrica.



**Figura 8: Distribución de pacientes según el desarrollo de DRA en función del antecedente de recaída**

El estudio de función renal actual muestra medianas de creatinina plasmática de 0,45 mg/dl (0,35-0,72) y de FGe (Schwartz 2009) de 126,26 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (103,25-138,86). La mediana de cistatina C plasmática es de 0,7 mg/l (0,6-0,8) y la de osmolaridad unaria en primera micción de la mañana de 721,5 mOsm/kg (573,5-952,75). Ausencia de HTA y proteinuria en la serie.

Analizando los mismos datos en el subgrupo de pacientes con recaída y daño renal agudo (5 niños, 45,5%), encontramos que la función renal presenta las siguientes características: mediana de creatinina plasmática de 0,39 mg/dl (0,31-0,65) y de FGe (Schwartz 2009) de 137,14 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95,84-171,84). La mediana de cistatina C plasmática es de 0,7 mg/l (0,55-0,8) y la de osmolaridad unaria en primera micción de la mañana de 888 mOsm/kg (536,5-962). Dos de estos pacientes con recaída tumoral pertenecen al grupo de niños afectados de tubulopatía por

nefrototoxicidad por platinos, asociando hipomagnesemia e hipofosforemia que requieren suplementos orales. A pesar de tener una mediana de FGe dentro de la normalidad existen dos pacientes con FGe superior a 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, lo que indica inicio de proceso de hiperfiltración glomerular como primer signo de daño renal que podría provocar en edad adulta el desarrollo de ERC.

## **DISCUSIÓN**

En los pacientes con cáncer infantil encontramos multitud de factores potencialmente perjudiciales para la función renal debidos a la propia enfermedad (efectos paraneoplásicos) o a factores iatrogénicos (sustancias nefrotóxicas, mayor riesgo de infecciones y sepsis o situaciones de depleción de volumen)<sup>22,39</sup>. Los avances en su tratamiento han supuesto un aumento de la supervivencia y de morbilidad que condiciona a corto y largo plazo la calidad de vida de los pacientes y sus familias<sup>22,39</sup>.

La *Onconefrología* es la rama de la medicina dedicada al estudio de la patología renal relacionada con el cáncer. La mayoría de estudios publicados hacen referencia a toxicidad renal en adultos supervivientes a cáncer infantil, siendo escasos los estudios de toxicidad renal en población pediátrica y adolescente, como el presentado en este trabajo.

Los niños y adolescentes supervivientes al cáncer infantil asocian un riesgo incrementado de DRA y ERC a largo plazo, siendo mayor en aquéllos que reciben mayor dosis de fármacos nefrotóxicos a menor edad y con antecedente de recaída tumoral, ya que la recaída suele implicar tratamientos más extensos y con mayor dosificación de fármacos nefrotóxicos.

Al igual que en la literatura, en nuestra serie, el grupo etario más frecuentemente diagnosticado de cáncer infantil corresponde a niños de entre 1 y 5 años, siendo los menores de 1 año el grupo menos frecuente<sup>9,40,41</sup>, este último grupo de niños se relaciona con patología tumoral más grave, precisando esquemas terapéuticos agresivos que asocian mayor mortalidad.

En nuestro estudio, el tipo de tumor más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda tipo B (23,81%) seguida de tumores del SNC (21,42%), osteosarcomas (16,7%) y linfomas (14,3%). Estos datos coinciden con estudios de incidencia de cáncer infantil, así como con otras series de casos, siendo las leucemias y las enfermedades mielodisplásicas y mieloproliferativas el tipo más frecuentemente diagnosticado, seguidas de tumores del SNC, linfomas, tumores óseos malignos y sarcomas de tejidos blandos<sup>9,40</sup>.

Entre los diversos fármacos quimioterápicos, los agentes a base de platino (ej. cisplatino y carboplatino) y los agentes alquilantes (principalmente ifosfamida) se han relacionado ampliamente con episodios de DRA y ERC<sup>17,20,22</sup> por su importante efecto toxico a nivel tubular<sup>20,22,42,43</sup>. El metrotexato también es conocido por generar daño tubular, mientras que la gemcitabina y los antiangiogénicos provocan daño glomerular principalmente<sup>20</sup>. En nuestra serie el fármaco más utilizado fue la ciclofosfamida (50%) seguida por metrotexato a dosis altas (33,3%), ifosfamida (23,8%), mercaptopurina (23,8%) cisplatino (14,3%), carboplatino (11,9%) y fludarabina (2,4%).

El FGe es considerado el mejor parámetro para valorar la función renal glomerular, aunque encontramos una gran variabilidad en sus métodos de cálculo. Por otro lado, se considera mejor biomarcador renal la cistatina C sérica que la creatinina plasmática, ya que esta última sobreestima el FGe en ciertas circunstancias (pérdida de masa muscular en pacientes oncológicos o disfunción glomerular leve), donde podría existir una secreción tubular compensatoria de creatinina (5,10).

En general, la incidencia de deterioro del FGe en niños tratados con quimioterapia varía del 0 al 74% según las series<sup>21,41,44</sup>. En nuestro estudio la mediana de FGe fue de 109,68 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. En los pacientes que desarrollaron DRA (21,4%) la mediana de creatinina plasmática máxima durante el episodio fue de 1,78 mg/dl con flujo urinario mínimo de 0,6cc/kg/h. A pesar de que la muestra de pacientes presenta una mediana de FGe actual dentro de la normalidad

existen dos pacientes con FGe > 150 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, lo que indica inicio de proceso de hiperfiltración glomerular como primer signo de daño renal que podría provocar en edad adulta el desarrollo de ERC.

Respecto a las alteraciones hidroelectrolíticas, 3 pacientes de nuestra serie desarrollaron hipomagnesemia asociada a hipermagnesuria e hipercalcemia por nefrotoxicidad por platinos. Dos de ellos fueron diagnosticados también de hipofosfatemia. En la literatura está descrita aparición de hipofosfatemia en supervivientes a cáncer infantil relacionada con el deterioro de la reabsorción tubular proximal de fosfato causado por la toxicidad de la ifosfamida<sup>22,43,44</sup>. Tanto la hipomagnesemia como la hipopotasemia se asocian a la pérdida renal de fosfato. La prevalencia de hipofosfatemia en pacientes tratados con ifosfamida varía entre el 0 y un 36,8% según los estudios<sup>22,44</sup>. El daño ocasionado en túbulo proximal y distal por el tratamiento con platinos puede causar hipermagnesuria con su consecuente hipomagnesemia, la cual se describe en varios estudios variando entre el 13,2 y un 28,6% de los participantes, identificando el cisplatino como factor de riesgo para hipomagnesemia<sup>21,43,44</sup>. El carboplatino tiene menor toxicidad renal que el cisplatino ya que no se transforma en un metabolito tóxico en las células tubulares<sup>43</sup>. Los pacientes que desarrollaron esta tubulopatía fueron niños que recibieron altas dosis de cisplatino e ifosfamida. Es importante sospechar y diagnosticar precozmente estas alteraciones hidroelectrolíticas, siendo indicativas de disfunción tubular nefrotóxica, precisando suplementación oral con aportes de magnesio y fósforo inorgánico.

Al analizar los datos por sexo en nuestra serie la patología oncológica más diagnosticada en mujeres fue la leucemia linfoblástica aguda tipo B [7 (33,33%)], mientras que en varones el diagnóstico más frecuente fue el linfoma [5 (23,81%)]. El 95,24% (20) de las mujeres recibió tratamiento nefrotóxico, frente a un 71,43% (15) de los varones, mostrando diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,031$ ). Respecto al antecedente de DRA, estaba presente en mayor porcentaje en mujeres [6 (28,57%)] que en varones [6 (28,57%)], así como la relación entre DRA y recaída era mayor en mujeres [4 casos en mujeres (19,05%) vs 1 caso en un varón (4,76%),  $p = 0,141$ ], sin alcanzar significación estadística ( $p = 0,256$  y  $p = 0,141$ , respectivamente). Aunque no se alcanzó la significación estadística, estas diferencias por sexos podrían estar condicionadas por el grupo tumoral y la existencia de recaída, lo que implica tratamientos más nefrotóxicos en aquellos pacientes de peor pronóstico y condiciona mayor riesgo de DRA en fase aguda y ERC a largo plazo.

El 21,4% de los niños (9) presentó DRA durante el tratamiento, con medianas de creatinina plasmática máxima de 1,78 mg/dl y flujo urinario mínimo de 0,6 cc/kg/h. Al igual que en las series publicadas, todos los episodios de DRA fueron leves o moderados (tipos 1 y 2)<sup>45</sup>. En nuestro estudio hemos encontrado asociación que alcanza la significación estadística entre el desarrollo de DRA y recaída tumoral ( $p = 0,031$ ) asociado a tratamientos más agresivos; así como del tratamiento con cisplatino y DRA ( $p = 0,008$ ). Los pacientes afectados de DRA recibieron dosis más altas de ciclofosfamida (1094,34 g/m<sup>2</sup> vs 2 g/m<sup>2</sup>) y cisplatino (237,37 mg/m<sup>2</sup> vs 26,18 mg/m<sup>2</sup>) que los que no lo tuvieron, con diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,05$  y  $p = 0,002$ , respectivamente). Está documentado que el cisplatino por sí solo causa una reducción a largo plazo del FGe en el 29-40% de los pacientes tratados, con dosis acumuladas medianas de 528 mg/m<sup>2</sup> y 500 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente<sup>21</sup>. En nuestra serie la dosis mediana acumulada de cisplatino fue de 492,38 mg/m<sup>2</sup>, lo cual apoya la existencia de nefrotoxicidad dosis dependiente<sup>21</sup>. También se observó que aquellos pacientes que habían desarrollado DRA recibieron mayor dosis de metrotexato, ifosfamida y mercaptopurina, aunque sin alcanzar la significación estadística. Respecto a la ifosfamida, a pesar de que nuestros datos no alcancen la significación estadística, están descritos deterioros de función glomerular en el 22-50% de los pacientes tratados con dosis medianas acumulativas de 54 g/m<sup>2</sup> y 106 g/m<sup>2</sup>, respectivamente<sup>21</sup>, siendo en nuestro caso la dosis mediana acumulativa de ifosfamida recibida de 49,78 g/m<sup>2</sup>.

Ningún paciente de la serie presentó datos de hipertensión arterial ni proteinuria, siendo las principales formas de presentación de disfunción renal<sup>17,20,21,40,41,43,44</sup>, sobre todo en supervivientes

a largo plazo con al menos 5 años de seguimiento tras el diagnóstico<sup>22,44</sup>. En nuestra serie, la mediana de tiempo de seguimiento fue de 5,04 años (3,25-8,67), lo que puede actuar como factor limitante a la hora de detectar pacientes con desarrollo de ERC, dado que supone poco tiempo de seguimiento para diagnosticar estas alteraciones. Diversos estudios señalan que el cáncer infantil debe considerarse como un factor de riesgo de por vida para desarrollar ERC por disminución de la masa nefrogénica, por ello, a pesar de que la función renal de la muestra analizada sea aparentemente normal en el momento del estudio, es fundamental monitorizarla a largo plazo en consulta de Nefrología Pediátrica y minimizar las exposiciones nefrotóxicas en estos pacientes<sup>17,22</sup>. La mayoría de estudios que informan de efectos adversos a largo plazo en aproximadamente el 21,5-28,1% de supervivientes al cáncer infantil<sup>22</sup>.

### **LIMITACIONES**

Como limitaciones de este estudio cabe destacar el posible sesgo de supervivencia ya que los supervivientes a cáncer, en ocasiones, siguen protocolos terapéuticos menos agresivos que causan menor morbilidad. En el análisis efectuado de algunas variables se encuentran diferencias que no alcanzan la significación estadística pero pueden tener relevancia clínica, lo cual puede deberse al tamaño muestral. Por otro lado, es difícil evaluar el grado de contribución al daño renal de una terapia concreta, ya sea un fármaco quimioterápico o no, dado que los esquemas terapéuticos combinan múltiples fármacos asociados o no a radioterapia y/o nefrectomía en algunos casos.

### **CONCLUSIONES**

1.- En nuestra serie, ninguno de los pacientes ha desarrollado aún ERC y la mayor proporción de pacientes que desarrollaron DRA fueron niños que tenían antecedente de recaída tumoral.

2.- El DRA en nuestro estudio se asoció principalmente con pacientes que habían recibido tratamiento quimioterápico nefrotóxico, mostrando relación estadísticamente significativa con haber recibido tratamiento con cisplatino y ciclofosfamida.

3.- Es necesario estudiar nuevos biomarcadores de función renal que permitan identificar a los pacientes supervivientes al cáncer infantil con alto riesgo de desarrollo de DRA y ERC, ya que la creatinina plasmática es un marcador tardío, puesto que su elevación se produce cuando hay una pérdida de masa nefrogénica de al menos el 50%.

4.- Se requieren protocolos de seguimiento específico en Nefrología Pediátrica para el paciente superviviente al cáncer infantil, dado el riesgo elevado de desarrollar ERC a pesar de tener una función renal normal al finalizar el tratamiento, más aún en el caso de los niños con antecedente de DRA, aunque haya sido subclínico.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Carmody JB et al. Short-Term Gestation, Long-Term Risk: Prematurity and Chronic Kidney Disease. Pediatrics. 2013.
2. Chaturvedi S et al. The path to chronic kidney disease following acute kidney injury: a neonatal perspective. Pediatr Nephrol. 2017.
3. Charlton JR et al. Nephron number and its determinants in early life: a primer. Pediatr Nephrol. 2014.
4. Garrote Molpeceres R. Daño renal agudo en pediatría: definiciones, criterios diagnósticos, fisiopatología y biomarcadores renales. An. Nefrol. Pediatr. 2023; 1(7): 208-215.

5. Antón Gamero M, Fernández Escribano A. Daño renal agudo. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:405-21.
6. Fernández Camblor C, Melgosa Hijosa M. Enfermedad renal crónica (ERC) en la infancia: diagnóstico y tratamiento. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:437-57.
7. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCare-5--a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1): p. 35-47.
8. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). [Access date: 01/05/2024]. Acceso web: <https://www.uv.es/rnti/informes.html>
9. Garrote Molpeceres, R. Estudio de la incidencia, supervivencia y tendencia temporal del cáncer infantil en la población pediátrica de Castilla y León entre los años 2003 y 2014. [Access date: 01/05/2024]. Acceso web: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/30287>
10. Skinner R, Parry A, Price L, Cole M, Craft AW, Pearson AD. Glomerular toxicity persists 10 years after ifosfamide treatment in childhood and is not predictable by age or dose. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(7):983-9.
11. Tsurusawa M, Goshō M, Mori T, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, et al. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Feb;62(2):279-84.
12. Barton CD, Pizer B, Jones C, Oni L, Pirmohamed M, Hawcutt DB. Identifying cisplatin-induced kidney damage in paediatric oncology patients. *Pediatr Nephrol.* 2017.
13. Yazaki K, Takahashi K, Shigemitsu S, Yamada M, Iso T, Kobayashi M, et al. In-Depth Insight Into the Mechanisms of Cardiac Dysfunction in Patients With Childhood Cancer After Anthracycline Treatment Using Layer-Specific Strain Analysis. *Circ J.* 2017.
14. Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(8):817-832.
15. Peris Bonet R et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980–2012. Registro Nacional de Tumores infantiles (RNTI-SEHOP). Valencia: Universidad de Valencia; 2013. (Edición CD-Rom).
16. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, Niaudet P, Ridola V, Orbach D, et al. Long-term evaluation of ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(32):5350-5.
17. Calderon-Margalit R, Pleniceanu O, Tzur D, Stern-Zimmer M, Afek A, Erlich T, et al. Childhood cancer and the risk of ESKD. *J Am Soc Nephrol [Internet].* 2021;32(2):495–501.
18. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood and Cancer* 2008;51:724-31.
19. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41:47-55.
20. Park PG, Hong CR, Kang E, Park M, Lee H, Kang HJ, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Cancer Patients. *J Pediatr.* 2019;208:243-250.e3.
21. Stepien N, Handler V, Gojo J, Azizi AA, Mayr L, Grylli C, et al. Prospective evaluation of kidney function in long-term survivors of pediatric CNS tumors. *Curr Oncol [Internet].* 2022;29(8):5306–15.
22. Mudi A, Levy CS, Geel JA, Poole JE. Paediatric cancer survivors demonstrate a high rate of subclinical renal dysfunction. *Pediatr Blood Cancer [Internet].* 2016;63(11):2026–32.
23. Cozzi DA, Ceccanti S, Cozzi F. Renal function recovery after nephrectomy or nephron sparing surgery in children with unilateral renal tumor. *European Journal of Pediatric Surgery* 2017;27:74-80

24. Cozzi DA, Ceccanti S, Cozzi F. Re: Lopes et al.: "Zero-Ischemia" Laparoscopic-assisted partial nephrectomy for the management of selected children with Wilms tumors following neoadjuvant chemotherapy. *Urology* 2017;100:258-9.
25. Eriksen BO, Stefansson VT, Jenssen TG, Mathisen UD, Schei J, Solbu MD, et al. Blood pressure and age-related GFR decline in the general population. *BMC Nephrology* 2017;18:77.
26. Mulder RL, Knijnenburg SL, Geskus RB, Dalen EC, Pal HJ, Koning CC. Glomerular function time trends in long-term survivors of childhood cancer: a longitudinal study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2013;22:1736-46.
27. Stefanowicz J, Owczuk R, Kałużyńska B, Aleksandrowicz E, Owczarzak A, Adamkiewicz-Drożyńska E, et al. Renal function and solitary kidney disease: Wilms tumour survivors versus patients with unilateral renal agenesis. *Kidney and Blood Pressure Research* 2012;35:174-81.
28. Matsushita K, Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
29. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Disease* 2002;39:S1-S266.
30. Stohr W, Paulides M, Bielack S, Jurgens H, Treuner J, Rossi R, et al. Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatric Blood and Cancer* 2007;48(4):447-52.
31. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *Quarterly Journal of Medicine* 2010;103(7):449-59.
32. Musiol K, Sobol-Milejska G, Nowotka Ł, Torba K, Książewska M, Wos H. Renal function in children treated for central nervous system malignancies. *Childs' Nervous System* 2016;32:1431-40.
33. Knijnenburg SL, Jaspers MW, Pal HJ, Schouten-van Meeteren AY, Bouts AH, Lieverst JA, et al. Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clinical Journal of the American society of Nephrology* 2012;7:1416-27.
34. Viering DH, Baaij JH, Walsh SB, Kleta R, Bockenbauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatric Nephrology* 2017;32:1123-35.
35. World Health Organization. *The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.
36. Dalen EC, Van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *European Journal of Cancer* 2006;42(18):3191-8.
37. Pal HJ, Van Dalen EC, Van Delden E, Van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(13):1429-37.
38. De la Cerda Ojeda F, Herrero Hernando C. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:195-218.
39. Fraga Rodríguez GM, Huertes Díaz B. Evaluación básica de la función renal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:25-41.
40. Green DM, Wang M, Krasin M, Srivastava D, Onder S, Jay DW, et al. Kidney function after treatment for childhood cancer: A report from the St. Jude lifetime cohort study. *J Am Soc Nephrol [Internet]*. 2021;32(4):983–93.

41. Kooijmans ECM, van der Pal HJH, Pluijm SMF, van der Heiden-van der Loo M, Kremer LCM, Bresters D, et al. The Dutch Childhood Cancer Survivor Study (DCCSS)-LATER 2 kidney analysis examined long-term glomerular dysfunction in childhood cancer survivors. *Kidney Int* [Internet]. 2022;102(5):1136–46.
42. Mahmoud AAS, Elsalam HBA, El-Deeb SM, Zanaty FM, Aboelghar HM, Elharoun MS. Evaluation of kidney dysfunction in childhood cancer survivors. *Pediatr Res* [Internet]. 2022;92(6):1689–94.
43. Sudour-Bonnange H, Vanrenterghem A, Nobili F, Guignonis V, Boudailliez B. Complications rénales à long terme chez les patients traités pour un cancer dans l'enfance. *Bull Cancer* [Internet]. 2015;102(7–8):627–35.
44. Kooijmans ECM, Bökenkamp A, Tjahjadi NS, Tettero JM, van Dulmen-den Broeder E, van der Pal HJH, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Libr* [Internet]. 2019;2019(3).
45. Antón Gamero M. Daño renal agudo en cáncer infantil. *An. nefrol. pediátr.* 2021; 1(3): 77-83.

## ANEXOS

### ANEXO I: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DRA SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO-2012<sup>4,5</sup>

Tabla I. Criterios diagnósticos de DRA en población pediátrica

ESTADIO DE DRA	pRIFLE	KDIGO-2012
Estadio 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución del 25 % del FGe</li> <li>Flujo urinario &lt;0,5 ml/kg/h en las últimas 8 horas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cr<sub>pl</sub> basal x 1,5-1,9</li> <li>Aumento de Cr<sub>pl</sub> ≥0,3 mg/dl (26,5 μmol/l) en 48 horas</li> <li>Flujo urinario &lt;0,5 ml/kg/h durante 6-12 horas</li> </ul>
Estadio 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución del 50 % del FGe</li> <li>Flujo urinario &lt;0,5 ml/kg/h en las últimas 16 horas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cr<sub>pl</sub> basal x 2-2,9</li> <li>Flujo urinario &lt;0,5 ml/kg/h durante 12-24 horas</li> </ul>
Estadio 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución del 75 % del FGe</li> <li>FGe &lt;35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>Flujo urinario &lt;0,5 ml/kg/h en las últimas 24 horas o anuria en las últimas 12 horas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cr<sub>pl</sub> basal x 3 o Cr<sub>pl</sub> &gt;4 mg/dl (354 μmol/l)</li> <li>Necesidad de técnicas de depuración extrarrenal</li> <li>Flujo urinario &lt;0,3 ml/kg/h durante ≥24 horas o anuria de 12 horas</li> <li>En menores de 18 años: FGe &lt;35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>

FGe: filtrado glomerular estimado; Cr<sub>pl</sub>: creatinina plasmática

### ANEXO II: ESTADIOS DE ERC SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO-2012<sup>6</sup>

Tabla 1. Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadios según las guías KDIGO 2012			Estadios según la microalbuminuria		
			Estadio A1	Estadio A2	Estadio A3
			Normal o levemente elevada	Moderadamente elevada	Muy elevada
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Estadios según el FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )					
Estadio G1	Normal o elevado	≥90			
Estadio G2	Levemente disminuido	60-89			
Estadio G3a	Leve o moderadamente disminuido	45-59			
Estadio G3b	Moderado o muy disminuido	30-44			
Estadio G4	Muy disminuido	15-29			
Estadio G5	Fallo renal	<15			

Riesgo de desarrollo de fallo renal: **verde**: bajo riesgo si no otros marcadores; **amarillo**: riesgo moderado; **naranja**: riesgo alto; **rojo**: riesgo muy alto.

**ANEXO III: TABLA 3: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS EN FUNCIÓN DEL SEXO**

VARIABLE ANALIZADA	SEXO	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	T DE STUDENT PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES (p-valor)
Edad al diagnóstico (años)	Varón	21	7,332	4,888	0,62
	Mujer	21	6,61	4,472	
Edad al finalizar el tratamiento (años)	Varón	21	8,226	4,768	0,723
	Mujer	21	7,728	4,123	
Edad actual (años)	Varón	21	13,359	4,808	0,431
	Mujer	21	12,199	4,639	
Tiempo de seguimiento (años)	Varón	21	6,027	2,853	0,665
	Mujer	21	5,589	3,612	
Tiempo libre de enfermedad (años)	Varón	21	3,621	3,42	0,767
	Mujer	21	3,317	3,171	
DS Peso	Varón	21	0,234	1,362	0,195
	Mujer	21	-0,257	1,031	
DS Talla	Varón	21	-0,339	1,091	0,172
	Mujer	21	-0,766	0,886	
DS IMC	Varón	21	0,5	1,575	0,287
	Mujer	21	0,05	1,082	
Creatinina plasmática (mg/dl)	Varón	21	0,627	0,268	0,154
	Mujer	21	0,523	0,19	
FGe (Schwartz 2009) (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Varón	21	106,931	24,779	0,193
	Mujer	21	117,923	28,826	
Cistatina C plasmática (mg/l)	Varón	21	0,739	0,146	0,634
	Mujer	21	0,714	0,18	
Urea plasmática (mg/dl)	Varón	21	29,643	6,836	0,975
	Mujer	21	29,714	7,938	
Osmolaridad plasmática (mOsm/kg)	Varón	21	291,29	4,551	0,054
	Mujer	21	288,19	3,79	
Glucemia plasmática (mg/dl)	Varón	21	88,29	10,451	0,052
	Mujer	21	82,29	8,928	
Proteinemia (g/dl)	Varón	21	6,868	0,49	0,887
	Mujer	21	6,837	0,859	
Hematocrito (%)	Varón	21	42	5,348	0,053
	Mujer	21	38,29	4,767	
Osmolaridad urinaria (mOsm/kg)	Varón	21	865,095	227,926	0,98
	Mujer	21	866,857	215,609	
Densidad urinaria	Varón	21	1023,38	6,16	0,98
	Mujer	21	1023,43	5,827	
Proteinuria (g/dl)	Varón	21	0,14	0,078	0,379
	Mujer	21	0,12	0,063	
Dosis metotrexato iv (g/m <sup>2</sup> )	Varón	21	9,362	24,444	0,672
	Mujer	21	12,89	28,95	
Dosis ciclofosfamida (g/m <sup>2</sup> )	Varón	21	469,675	2144,169	0,33
	Mujer	21	2,472	2,935	
Dosis ifosfamida (mg/m <sup>2</sup> )	Varón	21	4706,67	14234,794	0,088
	Mujer	21	16813,616	28248,13	
Dosis cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )	Varón	21	63,51	161,702	0,789
	Mujer	21	79,356	216,393	
Dosis carboplatino (mg/m <sup>2</sup> )	Varón	21	210,961	887,302	0,292
	Mujer	21	658,261	1704,148	
Dosis mitomicina (mg/m <sup>2</sup> )	Varón	21	0	0	0
	Mujer	21	0	0	
Dosis mercaptopurina (mg/m <sup>2</sup> )	Varón	21	685,365	3121,647	0,641
	Mujer	21	349,582	991,412	
Dosis fludarabina (mg/m <sup>2</sup> )	Varón	21	0	0	0,323
	Mujer	21	4,76	21,822	
Dosis radioterapia (Gy)	Varón	21	5,057	15,975	0,155
	Mujer	21	0	0	

**ANEXO IV: TABLA 5: COMPARACIÓN DE MEDIAS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS SEGÚN EL ANTECEDENTE DE DRA**

VARIABLE ANALIZADA	DRA	N	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	T DE STUDENT PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES (p-valor)
Edad al diagnóstico (años)	No	33	6,699	4,766	0,474
	Sí	9	7,969	4,259	
Edad al finalizar el tratamiento (años)	No	33	7,595	4,505	0,295
	Sí	9	9,361	4,018	
Edad actual (años)	No	33	12,542	4,97	0,538
	Sí	9	13,648	3,671	
Tiempo de seguimiento (años)	No	33	5,843	3,319	0,894
	Sí	9	5,679	3,023	
Tiempo libre de enfermedad (años)	No	33	3,548	3,37	0,77
	Sí	9	3,18	2,99	
DS Peso	No	33	0,04	1,135	0,604
	Sí	9	-0,201	1,552	
DS Talla	No	33	-0,437	0,887	0,158
	Sí	9	-0,974	1,336	
DS IMC	No	33	0,303	1,347	0,801
	Sí	9	0,172	1,455	
Creatinina plasmática (mg/dl)	No	33	0,572	0,242	0,894
	Sí	9	0,584	0,222	
FGe (Schwartz 2009) (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	No	33	111,894	24,339	0,811
	Sí	9	114,381	37,362	
Cistatina C plasmática (mg/l)	No	33	0,719	0,153	0,551
	Sí	9	0,756	0,201	
Urea plasmática (mg/dl)	No	33	29,955	5,26	0,645
	Sí	9	28,667	12,738	
Osmolaridad plasmática (mOsm/kg)	No	33	289,67	4,255	0,844
	Sí	9	290	5,268	
Glucemia plasmática (mg/dl)	No	33	85,64	10,662	0,671
	Sí	9	84	7,906	
Proteinemia (g/dl)	No	33	6,84	0,728	0,82
	Sí	9	6,9	0,568	
Hematocrito (%)	No	33	40,77	5,489	0,149
	Sí	9	37,856	4,284	
Osmolaridad urinaria (mOsm/kg)	No	33	877,909	222,63	0,506
	Sí	9	822,222	212,37	
Densidad urinaria	No	33	1023,73	6,017	0,502
	Sí	9	1022,22	5,740	
Proteinuria (g/dl)	No	33	0,127	0,061	0,631
	Sí	9	0,14	0,103	
Dosis metotrexato iv (g/m <sup>2</sup> )	No	33	8,953	20,106	0,315
	Sí	9	19,095	43,56	
Dosis ciclofosfamida (g/m <sup>2</sup> )	No	33	2,001	2,461	<b>0,05</b>
	Sí	9	1094,338	3274,971	
Dosis ifosfamida (mg/m <sup>2</sup> )	No	33	7976,889	18649,617	0,134
	Sí	9	20965,407	33963,161	
Dosis cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )	No	33	26,178	106,698	<b>0,002</b>
	Sí	9	237,368	312,732	
Dosis carboplatino (mg/m <sup>2</sup> )	No	33	542,169	1521,011	0,07
	Sí	9	40,23	120,69	
Dosis mitomicina (mg/m <sup>2</sup> )	No	33	0	0	-
	Sí	9	0	0	
Dosis mercaptopurina (mg/m <sup>2</sup> )	No	33	179,906	769,47	0,067
	Sí	9	1755,224	4733,392	
Dosis fludarabina (mg/m <sup>2</sup> )	No	33	3,03	17,408	0,608
	Sí	9	0	0	
Dosis radioterapia (Gy)	No	33	3,218	12,868	0,462
	Sí	9	0	0	

# ESTUDIO DE FUNCIÓN RENAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES SUPERVIVIENTES A CÁNCER INFANTIL



ALUMNA: MARINA MORA SEVILLA  
TUTORA: DRA. REBECA GARROTE MOLPECERES



Unidad de Nefrología Infantil del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

## INTRODUCCIÓN

- A pesar de la escasa incidencia del cáncer infantil, éste constituye la primera causa de mortalidad pediátrica en nuestro medio. Los tratamientos desarrollados en las últimas décadas han aumentado considerablemente la supervivencia, asociando un aumento de la morbilidad.
- El riñón es un órgano especialmente vulnerable a la potencial nefrotoxicidad de estos tratamientos y los episodios de daño renal agudo (DRA) durante el tratamiento condicionarán la función renal a largo plazo, con posibilidad de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) en los supervivientes a cáncer infantil.

## OBJETIVOS

**Objetivo Principal:** Estudiar la función renal en niños y adolescentes supervivientes al cáncer infantil.

### Objetivos Secundarios:

- Estudiar características clínico-epidemiológicas, terapéuticas y evolutivas de niños  $\leq 14$  años diagnosticados de cáncer infantil.
- Valorar la función renal durante el tratamiento activo de la enfermedad y conocer el porcentaje que desarrollaron DRA.
- Valorar la función renal a largo plazo mediante el cálculo del filtrado glomerular estimado (FGe), detección de alteraciones de la capacidad de concentración urinaria, valorar el daño tubular por alteración de la excreción fraccionada de electrolitos y la existencia de marcadores de riesgo de ERC (proteinuria y HTA).

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

**Población y periodo de estudio:** Se evaluaron 42 pacientes diagnosticados de cáncer infantil ( $\leq 14$  años al diagnóstico) en seguimiento en Hemato-Oncología Pediátrica y valorados por Nefrología Pediátrica del HCUV que acudieron a revisión en consulta del 01/01/2024 al 30/04/2024. Seguimiento de la función renal posterior de al menos 1 año tras finalizar tratamiento.

**Variables de estudio:** identificativas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y evolutivas.

**Criterios diagnósticos de DRA y ERC:** según guías KDIGO-2012.

**Análisis estadístico:** inicialmente descriptivo y posteriormente comparativo en función del sexo y del desarrollo o no de DRA o ERC. Análisis realizado con programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0. Nivel de significación:  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA



42 pacientes  
Ratio varón/mujer 1:1

Mediana etaria al diagnóstico: 5,96a. (3,06-11,35)  
Mediana de tiempo de seguimiento: 5,04a. (3,25-8,67)  
Mediana etaria actual: 13,46a. (8,86-15,75)  
Mediana tiempo libre de enfermedad: 2,21a. (0,96-6,06)



Tratamiento nefrotóxico: 36 (85,7%)

Ciclofosfamida: 21 pacientes (50%)

Metotrexato: 14 pacientes (33,3%)

Ifosfamida: 10 (23,8%)

Mercaptopurina: 10 (23,8%)

Cisplatino: 6 (14,6%)

Carboplatino: 5 (11,9%)

Radioterapia: 2 (4,8%)

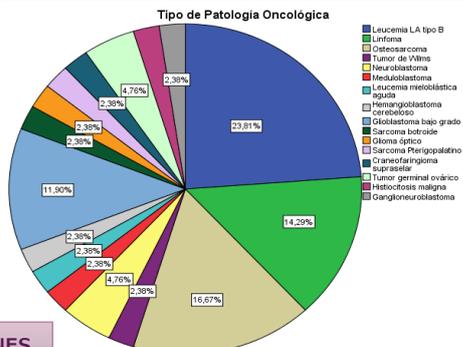
Nefrectomía: 1 (2,4%)



DRA: 9 (21,4%) [4(45,45%) estadio 1, 5(55,55%) estadio 2]

Pacientes con recaída tumoral: 11 (26,19%)

Ninguno ha desarrollado ERC, ni proteinuria ni HTA



VARIABLE ANALIZADA	SIN DRA	CON DRA	COMPARATIVA (p-valor)
Tratamiento con Metotrexato iv a altas dosis	11 (33,33%)	3 (33,33%)	1
Tratamiento con Ciclofosfamida	16 (48,49%)	5 (55,55%)	0,707
Tratamiento con Ifosfamida	7 (21,21%)	3 (33,33%)	0,461
Tratamiento con Cisplatino	2 (6,06%)	4 (44,44%)	<b>0,008</b>
Tratamiento con Carboplatino	4 (12,12%)	1 (11,11%)	0,933
Tratamiento con Mercaptopurina	8 (24,24%)	2 (22,22%)	0,899
Tratamiento con Fludarabina	1 (3,03%)	0	0,484
Presencia de recaída	6 (18,18%)	5 (55,55%)	<b>0,031</b>
Derivado a Nefrología Pediátrica	2 (6,06%)	9 (100%)	<b>&lt; 0,05</b>
<b>TOTAL</b>	<b>33 (78,57%)</b>	<b>9 (21,43%)</b>	<b>42 (100%)</b>

VARIABLE ANALIZADA	DRA	MEDIA	T DE STUDENT PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES (p-valor)
Creatinina plasmática (mg/dl)	No	0,572	0,894
	Sí	0,584	
FGe (Schwartz 2009) (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	No	111,894	0,811
	Sí	114,381	
Cistatina C plasmática (mg/l)	No	0,719	0,551
	Sí	0,756	
Osmolaridad urinaria (mOsm/kg)	No	877,909	0,506
	Sí	822,222	
Proteinuria (g/dl)	No	0,127	0,631
	Sí	0,14	
Dosis metotrexato iv (g/m <sup>2</sup> )	No	8,953	0,315
	Sí	19,095	
Dosis ciclofosfamida (g/m <sup>2</sup> )	No	2,001	<b>0,05</b>
	Sí	1094,338	
Dosis ifosfamida (mg/m <sup>2</sup> )	No	7976,889	0,134
	Sí	20965,407	
Dosis cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )	No	26,178	<b>0,002</b>
	Sí	237,368	
Dosis carboplatino (mg/m <sup>2</sup> )	No	542,169	0,07
	Sí	40,23	
Dosis mercaptopurina (mg/m <sup>2</sup> )	No	179,906	0,067
	Sí	1755,224	
Dosis fludarabina (mg/m <sup>2</sup> )	No	3,03	0,608
	Sí	0	

## CONCLUSIONES

- Ningún paciente ha desarrollado aún ERC y la mayor parte de pacientes que desarrollaron DRA fueron niños con **antecedente de recaída tumoral**.
- El DRA en nuestro estudio se asoció principalmente con pacientes que habían recibido **tratamiento quimioterápico nefrotóxico**, mostrando relación estadísticamente significativa con **cisplatino y ciclofosfamida**.
- Es necesario estudiar **nuevos biomarcadores de función renal** que permitan identificar a los pacientes supervivientes al cáncer infantil con alto **riesgo de desarrollo de ERC**. La creatinina plasmática es un marcador tardío, se eleva cuando ya se ha perdido  $>50\%$  de masa nefrogénica.
- Se requieren **protocolos de seguimiento específico en Nefrología Pediátrica** para el paciente **superviviente al cáncer infantil**, por su alto **riesgo de ERC** a pesar de tener una función renal normal al finalizar el tratamiento, más aún en aquellos con antecedente de DRA.