

ARTÍCULO ORIGINAL

EFICACIA DE LA ADICIÓN DE SULFATO DE MAGNESIO PARA DISMINUIR LA NEFROTOXICIDAD SECUNDARIA A CISPLATINO EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉRVIX ESTADIO CLINICO IB-1 AL IV-A, EN EL HOSPITAL ONCOLOGICO SOLCA-QUITO DE ENERO DEL 2015 A DICIEMBRE DEL 2017.

Autores:

José Castillo (1), Valeria Meneses (2), Diana Salgado (2), Edison Carrasco (1), María Muñoz (1), David Villacrés (1), Pablo Moreno (1), Nelson Villarroel (1)

RESUMEN

Alrededor del 20 % de los pacientes que reciben tratamiento con cisplatino como medicamento clave para el manejo del cáncer de cérvix, presentan como efecto adverso nefrotoxicidad, por lo que, se buscan estrategias que ayuden a frenar o evitar esta complicación, se busca la eficacia de la adición de sulfato de magnesio para disminuir la nefrotoxicidad secundaria a cisplatino.

Palabras clave: Sulfato de Magnesio, nefrotoxicidad, cisplatino, cáncer de cérvix.

ABSTRACT

Around 20% of patients who receive treatment with cisplatin as a key medication for the management of cervical cancer, have as adverse effect nephrotoxicity, therefore, strategies that help to stop or prevent this complication are sought, the effectiveness of the addition of magnesium sulfate to decrease the secondary nephrotoxicity to cisplatin.

Keywords: Magnesium Sulfate, nephrotoxicity, cisplatin, cervix cancer.

(1) Médicos posgradistas de oncología clínica Universidad Central del Ecuador - SOLCA - Quito.

(2) Médicos asistenciales del servicio de oncología clínica SOLCA - Quito.

Autor Correspondencia: Diana Margarita Salgado

Dirección: Quito - Ecuador.

Teléfono: 593-987634496

Correo electrónico: diani_salgado@hotmail.com

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aproximadamente el 20 % de los pacientes que reciben tratamiento con cisplatino como medicamento clave para el manejo del cáncer de cérvix, presentan como efecto adverso nefrotoxicidad que casi siempre es irreversible; por lo que, se buscan estrategias que ayuden a frenar o evitar esta complicación, sin cambiar de fármaco en el tratamiento de esta patología tan prevalente en nuestro medio.

HIPÓTESIS

Las pacientes con cáncer de cérvix que reciben sulfato de magnesio previo a la infusión de cisplatino, el mismo que se ajusta de acuerdo al esquema de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de cérvix EC IB-1 hasta el IV-A, tienen menor riesgo nefrotoxicidad comparados con los pacientes que no reciben la intervención.

FUNDAMENTO TEÓRICO

DEFINICIONES

Nefrotoxicidad:

Se puede definir la nefropatía tóxica como una alteración de la estructura y/o función renal causada por sustancia o sustancias exógenas o endógenas (Poza et al., 1995).

Nefrotoxicidad aguda:

La nefrotoxicidad aguda se define como una disminución brusca en el filtrado glomerular con acúmulo de productos nitrogenados e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica (Mejía, 2001).

Hipomagnesemia:

Es un trastorno electrolítico en el cual se presenta un nivel bajo de magnesio en la sangre. Los niveles de referencia considerados en humanos son 1,5 mg/dl - 0,7 mmol/L (De las Peñas et al., 2014). En este trabajo los niveles de referencia son de 0.66 - 0.95 mEq/L ya que así contamos en nuestra institución.

Nefroprotección:

Debe ser entendida como una estrategia que emplea múltiples terapias que ejercen efectos directos sobre los diferentes mecanismos de progresión de la enfermedad renal aguda o crónica (Fukagawa et al., 2013).

Magnesio:

Es el cuarto catión más abundante en el organismo y el segundo catión más abundante en el compartimiento intracelular (Poza et al., 1995). Se estima que el magnesio corporal total constituye el 0,3% del total de electrolitos. El 1% del magnesio corporal total está localizado en el compartimiento extracelular. En el suero el magnesio se encuentra en tres fracciones, magnesio ionizado (61%), magnesio ligado a proteína (33%) siendo de este el 38 % ligado a la albúmina, y en complejos de magnesio el 6 % (Poza et al., 1995; Saito et al., 2017). La concentración de magnesio en el plasma (magnesemia) es mantenida en un rango estrecho entre 1,7 a 2,2 mg/dL (0,75 a 0,95 mmol/L o 1,5 a 1,9 mEq/L). La homeostasis del magnesio depende del balance entre su absorción intestinal y su excreción renal.

FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIA DEL MAGNESIO

Absorción Intestinal

En la dieta promedio se ingieren 360 mg (15 mmol) de magnesio elemental. El requerimiento diario de magnesio elemental es 0,15 a 0,20 mmol/kg. Normalmente, solo 50% del magnesio de la dieta es absorbido en el tracto gastrointestinal, principalmente en el yeyuno proximal y el íleo (Finkel, Goldstein, Steinberg, Granowetter, & Trachtman, 2014).

Absorción Renal

El 70% de magnesio en el plasma es filtrado por el glomérulo, del cual un 95% es reabsorbido por la nefrona. A diferencia de otros iones, la absorción tubular de magnesio ocurre principalmente en el asa gruesa de Henle, siendo esta del 60 a 70% del total filtrado. Por su parte, el túbulo distal absorbe 5 a 10% del magnesio filtrado, pero es considerado

como el sitio de control final en la regulación de magnesio (Poza et al., 1995). En el asa gruesa de Henle, el magnesio es reabsorbido con el calcio de manera pasiva a través de la vía paracelular formada por uniones intercelulares estrechas, en donde están implicados canales de calcio/magnesio a través de la detección del mecanismo posiblemente implicando un canal de (Ca^{2+} / Mg^{2+}) (Yeganeh, Vakili, & Shahriari-ahmadi, 2016).

FACTORES QUE INFLUENCIAN LA EXCRECIÓN DE MAGNESIO POR EL RIÑÓN

La concentración plasmática de magnesio es el principal regulador de la excreción de magnesio este catión en el riñón. El volumen del fluido extracelular también influencia la excreción de magnesio. La expansión de volumen inhibe la reabsorción de magnesio en el asa gruesa de Henle, probablemente debido a un incremento en la carga de sodio y por ende una disminución en la gradiente eléctrica, que favorece el transporte paracelular de magnesio. Varias hormonas, incluyendo la $1,25(OH)_2$ vitamina D, paratohormona, calcitonina, glucagón, aldosterona, hormona antidiurética, insulina, prostaglandina E2 y catecolaminas aumentan la reabsorción de magnesio en el asa gruesa de Henle y el túbulo distal (Poza et al., 1995).

La hipomagnesemia se puede producir por 4 mecanismos fisiopatológicos:

- Disminución de la ingesta de magnesio.
- Redistribución o translocación de magnesio del extracelular al intracelular.
- Pérdida gastrointestinal de magnesio.
- Pérdida renal de magnesio.

La mayoría de pacientes con hipomagnesemia no tienen síntomas. Los síntomas no aparecen hasta que la concentración de magnesio plasmática cae por debajo de 1,2 mg/dL. Además, la hipomagnesemia se presenta acompañada por otros desórdenes electrolíticos, como hipopotasemia e hipocalcemia, lo cual hace difícil distinguir las manifestaciones clínicas relacionadas solamente a la deficiencia de magnesio (Poza et al., 1995).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HIPOMAGNESEMIA

Se reporta principalmente los siguiente sintomatología (Rondón-Berrios, 2006).

NEUROMUSCULARES

Paresias.
Tremores.
Convulsiones
Parestesias.
Tetania.
Signo de Chevostek y Trousseau presentes.
Espasmo carpo pedal.
Nistagmo

CARDIOVASCULARES

Alteraciones electrocardiográficas.
Cambios no específicos de la onda T.
Ondas U
Prolongación del intervalo QT.
Alteración en la repolarización.
Arritmias:
Extrasístoles ventriculares.
Taquicardia ventricular especialmente Torsade de Pointes)
Fibrilación ventricular.
Predisposición a la toxicidad digitálica.

METABÓLICAS

Hipopotasemia
Hipocalcemia

La hipopotasemia es un evento común en pacientes con hipomagnesemia, ocurriendo en 40 a 60% de los casos. En parte, esta se debe a la enfermedad subyacente que causa tanto pérdidas de magnesio como de potasio, lo que sucede por ejemplo en pacientes que toman diuréticos o con diarrea. La hipomagnesemia también puede inducir hipocalcemia y esto ocurre generalmente cuando la hipomagnesemia es severa ($<1,2$ mg/dL)(Rondón-Berrios, 2006).

CISPLATINO Y NEFROTOXICIDAD

El cisplatino es un efectivo agente quimioterápico usado en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades neoplásicas., El cisplatino induce daños en el DNA, provoca disfunción mitocondrial, formación de especies reactivas del oxígeno, activación de las caspasas , y la muerte celular por necrosis o por apoptosis dependiendo de la concentración del fármaco. La presencia de necrosis de la nefrona, está caracterizada, por la alteración de mitocondrias y otras organelas que llevan a la destrucción de las células de tejido renal. (Finkel et al., 2014).

CISPLATINO E HIPOMAGNESEMIA

El mecanismo exacto por el cual el cisplatino produce hipomagnesemia no está claro, pero parece ser dependiente de la dosis acumulada aplicada de cisplatino en lugar del número de dosis administrada, estos autores refieren que la dosis mínima acumulativa requerida para inducir hipomagnesemia fue de 300 mg / m² de cisplatino. El proceso de reabsorción de magnesio es especialmente sensible a la acción del cisplatino. Sobre la base de que uno de los efectos a largo plazo, es la nefrotoxicidad (Lajer and G. Daugaard, 1999).

La toxicidad renal del cisplatino es secundaria a la persistencia de la hipomagnesemia en la cara de las funciones renales normalizadas, como uno esperaría de una lesión selectiva. Se ha notificado hipomagnesemia más de 6 años después de la suspensión del tratamiento. (Poza et al., 1995). El proceso de reabsorción de magnesio aún debe caracterizarse completamente, sólo se puede especular en cuanto al efecto del cisplatino en este proceso. A partir de los datos actuales, es posible que la hipomagnesemia inducida por la quimioterapia con cisplatino tenga dos etapas diferentes (Finkel et al., 2014).

La primera etapa constituye un daño temprano infligido en un paso importante de la reabsorción de magnesio.

La etapa temprana tal vez podría explicarse por una influencia selectiva sobre la permeabilidad de la vía para celular y sobre el calcio y el magnesio. Un daño directo a estos procesos selectivos en la rama ascendente del asa de Henle, así como en el túbulo contorneado distal, explicaría el hecho de que la excreción inapropiada de magnesio puede ser observada frente a una función renal normal.

Además, un daño al receptor de detección de calcio y el magnesio, ofrecería alguna explicación a la correlación significativa encontrada entre la hipomagnesemia y la hipocalcemia durante el tratamiento con cisplatino.

En la segunda etapa más generalizada de la lesión renal, ocurre un daño más difuso consistente con los cambios morfológicos observados en la forma de necrosis parcelar a las células tubulares. (Poza et al., 1995; Saito et al., 2017; Yeganeh et al., 2016).

SUPLEMENTOS

La suplementación oral con óxido de magnesio con 2-3 dosis diarias divididas según dosis de cisplatino (500 mg de magnesio o por 50 mg / m² cisplatino), comenzando después de completar cada ciclo de quimioterapia y continuando al siguiente ciclo (entre

los ciclos de quimioterapia) reduce la disminución de los niveles séricos de Mg y también la de la hipomagnesemia en pacientes con cáncer (Yeganeh et al., 2016).

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la suplementación con sulfato de magnesio previo a la administración de cisplatino, disminuye la nefrotoxicidad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Valorar la respuesta al tratamiento en pacientes que reciben sulfato de magnesio previo a la perfusión de cisplatino para el tratamiento del cáncer de cérvix EC IB-I – IV-A.
- Valorar la sobrevida y respuesta al tratamiento en pacientes que reciben sulfato de magnesio previo a la perfusión de cisplatino para el tratamiento del cáncer de cérvix EC IB-I –IV-A.
- Determinar la relación entre la nefrotoxicidad y el desequilibrio hidroelectrolítico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de cérvix EC IB-1- IV-A que han ingresado al hospital de Solca-Quito, desde enero 2015 a diciembre 2017, para recibir quimioterapia a base de cisplatino.

METODOLOGÍA

DISEÑO GENERAL

Este estudio se llevará a cabo en el hospital de SOLCA Quito con las paciente que acudan dentro del periodo entre enero del 2015 a diciembre del 2017 con diagnóstico de cáncer de cérvix EC IB-1 a IV-A, el mismo que será un estudio cuasi experimental en la que se determinará la disminución del nivel de la nefrotoxicidad, en los pacientes que se administra sulfato de magnesio previo al paso de cisplatino.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnósticos de cáncer de cérvix con estadios clínicos IB-1 a IV-A.
- Pacientes que hayan recibido cisplatino como parte de su tratamiento de quimioterapia.
- Pacientes que hayan recibido al menos dos ciclos de quimioterapia de su esquema total.
- Pacientes con ECOG 0-1 (Eastern Cooperative Oncology Group).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con enfermedad renal crónica previa.
 Pacientes con hidronefrosis secundaria a tumor.
 Pacientes con cáncer de cérvix metastásico.
 Pacientes con otros quimioterápicos a más de cisplatino.

MUESTREO Y ASIGNACIÓN DE LOS GRUPOS

Los grupos serán asignados dependiendo de si recibieron o no sulfato de magnesio previo a la perfusión de cisplatino para el tratamiento del cáncer de cérvix EC IB-1 – IV-A.

SEGUIMIENTO

Se realizará seguimiento de todos los pacientes hasta culminar el año 2017 para determinar los pacientes que presenten nefrotoxicidad.

PROCEDIMIENTOS O TÉCNICAS

Se realizará tabulación de datos correlacionando los siguientes parámetros:
 Valores de creatinina en sangre.
 Valores de magnesio en sangre.
 Valores de sodio en sangre
 Valores de potasio en sangre
 Cálculo de clearance de creatinina con fórmula CDK - EPI
 Proteinuria.
 Cilindros hialinos en orina

ESTANDARIZACIÓN

No es aplicable ya que vamos a enrolar pacientes de distintos estadios clínicos y con diferentes dosis de cisplatino, aunque el tipo de tumor es el mismo.

RESULTADOS

En este estudio se enrolaron 80 pacientes de con edades de entre 31 y 70 años con un edad media de 50.3 años, en los estadios clínicos los de mayor incidencia se encontraron están el estadio IIB y IIIB con 37,6% y 51,2% respectivamente. Como se demuestra en el cuadro 1. El 95% de los pacientes recibieron más de 3 ciclos de quimioterapia y tan solo un 37,5% de estos recibieron dosis iguales o mayores de 70mg de cisplatino.

ESTADIO CLÍNICO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido ESTADIO X	2	2,5	2,5	2,5
ESTADIO IBI	2	2,5	2,5	5,0
ESTADIO IIB	30	37,5	37,5	42,5
ESTADIO IIIB	41	51,2	51,2	93,8
ESTADIO IVA	5	6,3	6,3	100,0
Total	80	100,0	100,0	

Cuadro 1.
Distribución de los estadios clínicos por edades.

Del total de los pacientes el 25% de los pacientes recibieron sulfato de magnesio 2 gramos previos a la perfusión del cisplatino.

En el análisis del cruce de variables se obtuvieron los siguientes datos; con respecto a la intervención de suplementar con sulfato de magnesio, de los 30 pacientes que recibieron dosis de cisplatino iguales o mayores a 70mg, nueve pacientes presentaron clearans de creatinina (CKD EPI) menos de 60ml/min. El no administrar de sulfato de magnesio influyo en el filtrado glomerular, ya que los pacientes que no recibieron Mg, ocho pacientes presentaron disminución del clearans a menos de 60 que represento el 13.3% (p: 0.08). (Cuadro 2).

RECIBIO MAGNESIO*CKD EPI FINAL tabulación cruzada

		CKD EPI FINAL		Total
		IGUAL O MAS DE 60	MENOS DE 60	
RECIBIO MAGNESIO SI	Recuento	20	0	20
	% dentro de RECIBIO MAGNESIO	100,0%	0,0%	100,0%
	NO	Recuento	52	8
	% dentro de RECIBIO MAGNESIO	86,7%	13,3%	100,0%
Total	Recuento	72	8	80
	% dentro de RECIBIO MAGNESIO	90,0%	10,0%	100,0%

Cuadro 2.
Disminución del filtrado glomerular en relación a la administración de sulfato de magnesio.

Otros signos indirectos de daño renal (proteinuria y presencia de cilindros hialinos) fueron valorados por ejemplo, se evidencio proteinuria en 21 pacientes (35%) p: 0.07 (cuadro 3) y presencia de cilindros hialinos en 5 pacientes (8.3%) p: 0.2 (cuadro 4) que no recibieron sulfato de magnesio.

RECIBIO MAGNESIO*PROTEINURIA tabulación cruzada

			PROTEINURIA		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
RECIBIO MAGNESIO NO	Recuento	21	39	60	
	% dentro de RECIBIO MAGNESIO	35,0%	65,0%	100,0%	
SI	Recuento	3	17	20	
	% dentro de RECIBIO MAGNESIO	15,0%	85,0%	100,0%	
Total	Recuento	24	56	80	
	% dentro de RECIBIO MAGNESIO	30,0%	70,0%	100,0%	

Cuadro 3.
Presencia de proteinuria en relación con administración de sulfato de magnesio.

RECIBIO MAGNESIO*CILINDROS HIALINOS tabulación cruzada

			CILINDROS HIALINOS		Total
			POSITIVO	NEGATIVO	
RECIBIO MAGNESIO NO	Recuento	5	55	60	
	% dentro de RECIBIO MAGNESIO	8,3%	91,7%	100,0%	
SI	Recuento	0	20	20	
	% dentro de RECIBIO MAGNESIO	0,0%	100,0%	100,0%	
Total	Recuento	5	75	80	
	% dentro de RECIBIO MAGNESIO	6,3%	93,8%	100,0%	

Cuadro 4.
Presencia de cilindros hialinos en relación con administración de sulfato de magnesio.

CONCLUSIONES

En el estudio se observa que existe una tendencia a que los pacientes que no reciben sulfato de magnesio presenta afectación en su función renal medido en clarens de creatinina por CKD EPI además de correlacionarse con signos indirectos de daño renal como proteinuria y presencia de cilindros hialinos, aunque los datos no son estadísticamente significativos.

Se deberían ampliar más la población de los pacientes que han recibido sulfato de magnesio para primero para hacer más equiparable ya que solo el 25% de la muestra (20 pacientes) han recibido la intervención de la muestra total.

Se espera hacer un nuevo análisis de los datos en el 2018 para tener unos resultados con mayor peso estadístico, incluyendo más pacientes en el grupo de experimentación.

REFERENCIAS

- De las Peñas, R., Escobar, Y., Henao, F., Blasco, A., Rodri, & Guez, C. A. (2014). SEOM guidelines on hydroelectrolytic disorders. *Clinical and Translational Oncology*, 16(12), 1051-1059. <http://doi.org/10.1007/s12094-014-1234-2>.
- Finkel, M., Goldstein, A., Steinberg, Y., Granowetter, L., & Trachtman, H. (2014). Cisplatinum nephrotoxicity in oncology therapeutics: retrospective review of patients treated between 2005 and 2012, 2 4 2 1 - 2 4 2 4 . <http://doi.org/10.1007/s00467-014-2935-z>.
- Fukagawa, M., Yokoyama, K., Koiwa, F., Taniguchi, M., Shoji, T., Kazama, J. J., ... Akizawa, T. (2013). Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 17(3), 247-288. <http://doi.org/10.1111/1744-9987.12058>.
- Lajer and G. Daugaard. (1999). Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treatment Reviews*, 25(1), 47-58. <http://doi.org/10.1053/ctrv.1999.0097>.
- Mejía, C. H. (2001). Colombia Médica Insuficiencia renal aguda Colombia Médica, 32, 83-85.
- Poza, F. L., Cisterne, D., Universitario, B. H., Trias, G., Clave, P., & Enfermer, N. (1995). NEFROTOXICIDAD. AGENTES Y SUSTANCIAS.
- Rondón-Berrios, H. (2006). Revisiones Hipomagnesemia. *Nephrology*, 67(1), 38-48.
- Saito, Y., Kobayashi, M., Yamada, T., Kasashi, K., Honma, R., Takeuchi, S., ... Kinoshita, I. (2017). Premedication with intravenous magnesium has a protective effect against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Supportive Care in Cancer*, 481-487. <http://doi.org/10.1007/s00520-016-3426-5>.
- Yeganeh, M. Z., Vakili, M., & Shahriari-ahmadi, A. (2016). Effect of Oral Magnesium Oxide Supplementation on Cisplatin- Induced Hypomagnesemia in Cancer Patients: A Randomized Controlled Trial, 45(1), 54-62.