



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

CENTRO MEDICO ABC

PREVALENCIA DE LESIÓN RENAL AGUDA
SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA EN EL CENTRO
MEDICO ABC

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. VIVIAM BERENICE UBIARCO LÓPEZ

TUTOR:

Dr. José Ernesto López Almaraz

Jefe del Departamento de Hemodiálisis Centro Médico ABC

CO-TUTOR:

Dr. Gustavo Alejandro Casas Aparicio

Médico Adscrito Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias



México D.F. Agosto 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna Centro Médico ABC

DR. JOSÉ ERNESTO LÓPEZ ALMARAZ

Jefe del Departamento de Hemodiálisis Centro Médico ABC

DR. JOSE HALABE CHEREM

Jefe de Enseñanza del Centro Médico ABC

DRA. VIVIAM BERENICE UBIARCO LÓPEZ

Médico Residente del Departamento de Medicina Interna del Centro Médico ABC

ÍNDICE

I.	Resumen.....	4
II.	Introducción.....	6
III.	Planteamiento del problema.....	31
IV.	Justificación	31
V.	Objetivo primario	31
VI.	Objetivos específicos secundarios	32
VII.	Hipótesis	32
VIII.	Material y métodos	32
IX.	Resultados	36
X.	Discusión	41
XI.	Conclusiones	43
XII.	Anexo	44
XIII.	Bibliografía	46

I. RESUMEN

Título: PREVALENCIA DE LESIÓN RENAL AGUDA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA EN EL CENTRO MEDICO ABC

Introducción

El Centro Médico ABC es un hospital de referencia para problemas oncológicos, sin embargo no existe información estadística sobre la prevalencia de lesión renal aguda y/o alteraciones electrolíticas, factores de riesgo y el comportamiento de esta durante el tratamiento con quimioterapia. Por lo anterior decidimos realizar un análisis estadístico que muestre el comportamiento renal de dichos pacientes.

Objetivos

Conocer la prevalencia de lesión renal aguda “*de novo*”, alteraciones electrolíticas y factores de riesgo en pacientes expuestos a quimioterapia por tumores sólidos.

Material y Métodos

Es una cohorte transversal, retrolectiva y descriptiva donde revisamos 74 expedientes de pacientes con tratamiento de quimioterapia por tumores sólidos del 1º de marzo del 2009 al 28 de febrero del 2010, dividimos a nuestra población en 2 grupos en base al desarrollo ó no de lesión renal aguda. Recolectamos datos demográficos, comorbilidades, resultados de laboratorio basal, al momento de lesión renal aguda y la final durante el seguimiento.

Resultados:

De los 73 pacientes evaluados 18 (24.7%) presentaron LRA, 9 (12.3%) hombres y 9 (12.3%) eran mujeres ($p= 0.013$). Se evaluaron 18 pacientes con nefropatía previa 4 (5.5%) desarrollaron LRA ($p=0.211$). Los pacientes con cáncer pulmonar 6 (8%) desarrollo LRA con ($p= 0.22$). De estos 11 (61%) recuperaron la función renal a su nivel basal. Un total de 15 pacientes recibieron cisplatino como parte del esquema de quimioterapia de los cuales 5 presentaron LRA ($p=0.502$), de estos un total de 7 pacientes desarrollaron hipomagnesemia ($p=0.042$).

Discusión y conclusiones:

El presente estudio nos permitió conocer la frecuencia de lesión renal aguda (24.7%) en pacientes sometidos a quimioterapia para tratamiento de tumores sólidos. Los factores de riesgo identificados fueron edad, género, nefropatía subyacente y tipo de neoplasia.

II. INTRODUCCION

Los agentes farmacológicos utilizados como quimioterapia en el tratamiento de tumores sólidos se eliminan por dos vías: renal y hepática. Su uso puede ocasionar una gran diversidad de alteraciones renales y desordenes electrolíticos, entre los que destaca principalmente el daño glomerular, tubulointersticial o microvascular, y se acompañan de manifestaciones clínicas que van desde aumento asintomático de la creatinina hasta el requerimiento de terapia sustitutiva¹.

La insuficiencia renal aguda secundaria a la quimioterapia es un síndrome multifactorial en el que intervienen factores estructurales y humorales inherentes al glomérulo, intersticio y a la destrucción tumoral, con liberación de citocinas inflamatorias, disminución del flujo sanguíneo renal y obstrucción tubular por detritus celulares, que tiene como consecuencia disminución en el filtrado glomerular e incremento en azoados (BUN y creatinina)².

Existen factores de riesgo identificados con mayor probabilidad de alteraciones renales secundarias a medicamentos antineoplásicos, dentro de estas encontramos depleción de volumen intravascular ya sea por pérdidas extrarrenales o por secuestro a tercer espacio (vg. ascitis, edema), el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos (principalmente antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos), uso de contraste yodados para estudios de imagen, nefropatía obstructiva secundaria a tumor primario, nefropatía previa

asociada a otras comorbilidades (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus), o asociada a la patología de base *per se*^{2,3}.

Los mecanismos fisiopatológicos de lesión renal son variados y se explicarán más adelante.

1. PRINCIPIOS BÁSICOS DE FISIOLÓGÍA RENAL

1.1 ANATOMÍA, FILTRADO GLOMERULAR Y FUNCIÓN TUBULAR

El riñón es el órgano del cuerpo con mayor número de funciones debido a su mayor grado de diferenciación; dentro de estas se encuentran algunas endocrinas, la regulación de la presión tanto arterial como intraglomerular, el transporte de solutos y agua, el equilibrio ácido base y la eliminación de metabolitos endógenos y exógenos (medicamentos) ^{4,5}.

Anatomía

Un riñón adulto mide aproximadamente de 10 a 12 cm de longitud por 6 cm. de ancho, 4 de grosor, pesa de 130 a 170 gr con dos áreas definidas la primera es la zona cortical de aproximadamente 1 cm de grosor la cual se proyecta hacia el hilio renal formando unas columnas, denominadas de Berthin que son las que delimitan las 12 a 18 pirámides de Malpighi que constituyen la médula renal. El riñón esta compuesto por aproximadamente 900,000 glomérulos y recibe el 20%

de gasto cardiaco, es decir, 1,000 ml/min al día. Cada nefrona recibe sangre por la arteriola aferente que conduce al capilar glomerular, sitio donde es filtrado un gran volumen sanguíneo. Los extremos finales del glomérulo se unen para formar la arteriola eferente que conduce al primer segmento de capilares peritubulares que rodean los túbulos corticales, estos últimos capilares son los que formaran en conjunto la vena renal⁴.

Filtrado Glomerular

El filtrado glomerular consiste en la formación de un ultrafiltrado a partir del plasma que pasa por los capilares glomerulares. Se denomina ultrafiltrado, ya que sólo contiene solutos de pequeño tamaño capaces de atravesar la membrana semipermeable que constituye la pared de los capilares. Ésta membrana permite libremente el paso de agua y de sustancias disueltas, con peso molecular inferior de 15000 Daltons (D) e impide el paso de sustancias cuyo peso molecular es superior a 70000 y deja pasar en cantidad variable los de peso molecular entre 15000 y 70000 ^{4,5}.

El filtrado es producto únicamente de fuerzas físicas, el gradiente de presión hidrostática a uno y otro lado de la pared del capilar glomerular constituye la fuerza impulsora para la filtración y la presión capilar oncótica esta mediada por las proteínas plasmáticas no filtradas, esta supera parcialmente el gradiente de tensión hidrostática y se opone a la filtración entre mayor es la presión oncótica la fuerza que impulsa la capilar llegará a cero antes de alcanzar la arteriola eferente. En promedio, 20% del flujo plasmático renal es filtrado en el espacio de Bowman y

la tasa entre la filtración glomerular (TFG) y el flujo plasmático renal es el elemento que resulta en la fracción de filtración.

El mecanismo de autorregulación de la filtración glomerular se lleva a cabo en la mácula densa, mediado por células de músculo liso especializadas y en contacto íntimo con las arteriolas aferentes y eferentes, y depende de tres factores para modular el tono de éstas:

1. Reflejo vasoactivo miógeno en la arteriola aferente
2. Retroalimentación tubuloglomerular (respuesta de la arteriola aferente a la llegada de NaCl a la nefrona distal y vasoconstricción de la arteriola eferente mediada por angiotensina II).

Función Tubular

Una vez filtrado el plasma en el glomérulo, el líquido que recorre el túbulo contorneado proximal una gran cantidad de elementos indispensables para el organismo. En los túbulos renales tiene lugar la recuperación de agua, electrolitos, glucosa y otros pequeños solutos de manera que la composición final de la orina en los túbulos colectores dista mucho de ser la misma que la del túbulo proximal.

Los túbulos renales están compuestos de epitelio muy diferenciado en sus distintos segmentos cuya morfología y funciones varían impresionantemente a lo largo de la nefrona. Las células que revisten los segmentos tubulares forman monocapas conectadas entre sí por una región especializada de las membranas

laterales vecinas, llamada la unión hermética (*Zona Occludens*) formadora de una barrera que separa el interior del túbulo de los espacios intersticiales que lo rodean. Dichas uniones especializadas también dividen la membrana celular en dominios delimitados: la membrana apical que está frente al interior del túbulo y la membrana basolateral que queda frente al intersticio. Tal separación física de las membranas permite a las células "asignar" de manera asimétrica proteínas y lípidos de membrana a diferentes regiones de esta. Gracias a tal característica se ha dicho que las células del epitelio renal están polarizadas. La asignación asimétrica de proteínas de membrana y en particular aquellas que median los procesos de transporte, constituye la maquinaria estructural para el desplazamiento direccional de líquido y solutos ⁵.

1.2 FUNCIONES DE SEGMENTOS DE LA NEFRONA

Túbulo Contorneado Proximal

El túbulo proximal es el responsable de la reabsorción de aproximadamente el 60% de las sustancias filtradas. En la membrana basolateral se localiza una bomba de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ cuya función es el intercambio de Na hacia el intersticio y K y Cl al espacio extracelular. El intercambio de Na también se lleva a cabo por co-transporte de sustancias como glucosa, aminoácidos, fosfatos y aniones orgánicos. La reabsorción de bicarbonato es consecuencia del contra-transporte Na^+/H^- . El Ca^{2+} es reabsorbido en su mayoría por mecanismos pasivos. En el caso de proteínas de bajo peso molecular como hormonas (glucagón, insulina o la hormona paratiroidea) son reabsorbidas por endocitosis mediada por receptor ⁵.

Asa de Henle y Túbulo Contorneado Distal

La función principal del asa de Henle es la reabsorción de agua en la rama gruesa del asa de Henle, y en el túbulo contorneado distal se lleva a cabo el transporte de solutos mediado por la bomba Na^+/K^+ ATPasa de la membrana basolateral, cuya actividad es mayor que en cualquier otro segmento de la nefrona. La existencia de un cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ en la membrana apical favorece el movimiento de estos iones desde el líquido tubular al interior de la célula, promovido por el gradiente generado por la Na^+/K^+ ATPasa. Los cationes utilizan la vía paracelular para llegar a la sangre gracias al gradiente eléctrico generado por la absorción de Cl^- y la secreción de K^+ . Tanto la rama ascendente gruesa como el túbulo contorneado distal son impermeables al agua. La reabsorción de sales sin la reabsorción concurrente de agua da lugar a un líquido tubular hipotónico y en consecuencia estos segmentos son llamados diluyentes ⁵.

Túbulo Colector

La célula principal del conducto colector parece ser la responsable de la reabsorción de NaCl en esta zona, siendo el Na^+ transportado activamente hacia el líquido intersticial por la bomba ATPasa Na^+/K^+ de la membrana basolateral como en otras regiones de la nefrona ya estudiadas. El K^+ es secretado desde la célula al líquido tubular debido a que el canal apical para el K^+ es más permeable que el canal basolateral y a que el potencial eléctrico luminal negativo favorece la secreción de K^+ . Los conductos colectores son también capaces de resorber K^+ a

través de la célula intercalada ⁵.

1.3 REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE AGUA

En función del estado de hidratación del individuo, el riñón es capaz de eliminar orina más o menos concentrada, es decir, la misma cantidad de solutos, disueltos en menor o mayor cantidad de agua. Esta es una función básicamente del túbulo renal. Además de la variable fracción de sodio u agua reabsorbidos en el túbulo proximal, la acción de la hormona antidiurética en el túbulo colector hace a éste más o menos permeable al agua, condicionando una mayor o menor reabsorción del 15% de ésta que llega a ese segmento y, por tanto, una orina más o menos diluida.

La hormona antidiurética (HAD) es sintetizada por células nerviosas del hipotálamo y es segregada por la hipófisis. El principal estímulo para su secreción es el aumento de la osmolaridad plasmática, aunque también la estimula la disminución del volumen del líquido extracelular. La HAD actúa sobre el túbulo colector, haciéndolo permeable al agua, con lo que la reabsorción de ésta aumenta, disminuye la osmolaridad plasmática y se excreta una orina más concentrada. En situaciones de disminución de la osmolaridad o expansión del volumen extracelular se inhibe la secreción de HAD y se absorbe menos agua excretándose orina más diluida ⁵.

2. EVALUACIÓN DE FUNCIÓN RENAL

Para determinar la función renal se utiliza la tasa filtrado glomerular (TFG) de una sustancia, la cual es una medida directa de la función tomando en consideración la masa renal. La estimación de la TFG se basa en el concepto de depuración plasmática de una sustancia en su paso por el riñón. Esta depuración se define como el volumen de plasma que queda totalmente libre de dicha sustancia a su paso por el riñón por unidad de tiempo (ml/min). La mejor estimación de la TFG requeriría que la sustancia utilizada se filtre libremente, no se reabsorba ni secrete a nivel de los túbulos renales y no presente eliminación extra-renal por lo que el método estándar de determinación de la TFG es la depuración de inulina, sin embargo existen nuevas técnicas que incluyen el uso de radioisótopos que incluyen el $^{51}\text{CR-EDTA}$ ⁷.

Esta determinación de la tasa de filtrado glomerular nos permite determinar:

- 1) La correlación existente entre las alteraciones estructurales, como la fibrosis tubulointersticial y/o la aparición de síntomas cuando disminuye por debajo de 10-15 ml/min;
- 2) Determinar la progresión de la enfermedad renal y las complicaciones de la nefropatía crónica;
- 3) Determinar la dosificación apropiada de los fármacos excretados por el glomérulo.

2.1 CREATININA SÉRICA

La creatinina es una sustancia de producción endógena utilizada para calcular la tasa de FG. Se produce por el metabolismo de la creatina y la fosfocreatina en el tejido muscular entre 1-2% de la creatina muscular se convierte a creatinina, por lo que su valor numérico es directamente proporcional a la masa muscular. Esta sustancia endógena es filtrada por el glomérulo en una cantidad no mayor a 10-15% y es secretado a nivel tubular (hasta 50% en la insuficiencia renal). Sin embargo se debe tener en cuenta algunos factores que alteran su determinación como la eliminación extrarrenal y el descenso en la masa muscular. El uso de la fórmula de depuración de creatinina endógena con recolección de orina de 24 horas se mantiene para situaciones especiales en las que el valor de creatinina sérica está influido por factores dependientes del paciente debido a situaciones específicas (Cuadro 1).

Cuadro 1. Situaciones recomendadas para el uso de depuración de creatinina en orina de 24 horas

1. Alteraciones importantes en la masa muscular como amputaciones, caquexia, enfermedades musculares, parálisis periódica familiar.
2. Situaciones de desnutrición u obesidad con IMC inferior a 19 kg/m² o superior a 35 kg/m²
3. Insuficiencia hepática
4. Anasarca con o sin ascitis
5. Embarazo
6. Extremos de la vida
7. Donador renal
8. Ajuste de dosis de fármacos

2.2 UREA

Esta sustancia es filtrada por el riñón en un 90%, sin embargo es reabsorbida en un 40-70% mediante difusión pasiva del túbulo al intersticio dependiente del flujo tubular. Por lo tanto a mayor volumen urinario mayor reabsorción pasiva de la urea y una disminución en su eliminación. Razón por la cual el cálculo de la depuración de urea no se utilice en la práctica clínica para calcular la TFG.

2.3 FÓRMULAS PARA DETERMINAR EL FILTRADO GLOMERULAR.

Debido a la inexactitud del cálculo de la TFG mediante la depuración de las sustancias antes mencionadas se han desarrollado numerosas fórmulas para estimar la depuración de creatinina a partir de la concentración de la creatinina plasmática como subrogado de la Tasa de Filtrado Glomerular, por anterior, en adelante hablaremos de Depuración de Creatinina y TFG de forma indistinta. En todas estas fórmulas se considera el inverso de la creatinina plasmática como la variable independiente con mayor peso para calcular la depuración de creatinina. Las fórmulas incluyen el peso o la altura, el sexo, la edad, la raza y otras variables multiplicadas por distintos factores de corrección. Estas fórmulas se basan en la idea de que la excreción de creatinina es constante e igual a la producción de creatinina, que a su vez, es proporcional a la masa muscular, y se puede estimar a partir de la edad, sexo y peso del individuo. Las fórmulas más utilizadas son Cockcroft-Gault (1976) para depuración de creatinina y MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*, (2002) para tasa de filtrado glomerular en adultos (Cuadro 2).

Cuadro 2. Fórmulas para estimar función renal

Depuración de Creatinina Calculada Cockcroft – Gault

$$\text{Depuración de Creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{72 \times \text{creatinina}} \times .85 \text{ si es mujer}$$

Tasa de Filtrado Glomerular Estimada MDRD

$$\text{TFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 170 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times [\text{nitrógeno ureico (mg/dl)}]^{-0,17} \times [\text{albúmina plasmática (g/dl)}]^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,18 \text{ si raza negra})$$

MDRD abreviada o modificada

$$\text{TFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{creatinina plasmática (mg/dl)}]^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si raza negra})$$

2.3 CÁLCULO DEL COCIENTE PROTEÍNA-CREATININA O ALBÚMINA-CREATININA URINARIAS

La presencia de niveles relativamente bajos de proteínas en orina es un marcador precoz de enfermedad renal. La presencia de cantidades mayores de proteínas (totales o albúmina) en la orina es utilizado como predictor de progresión de enfermedad renal, riesgo para eventos cardiovasculares, e inclusive, predictor de mortalidad. La medida de este cociente en una muestra aislada de orina ofrece una estimación cercana a la excreción urinaria de proteínas o albúmina en 24 horas. En la mayoría de los casos no es necesario la recolección de orina de 24 horas para cuantificar la excreción de albúmina o proteínas, sin embargo este

método esta sometido a variaciones dependientes de factores como actividad física, forma de recolección, método de determinación entre otras. La correlación y sensibilidad y especificidad para detectar micro o macroalbuminuria y sus variaciones en el tiempo con orina de 24 horas y muestra aislada es buena.

2.4 CISTATINA C

Esta proteína se sintetiza de forma constante por todas las células nucleadas, se filtra por el glomérulo de manera libre se reabsorbe en el túbulo proximal y no se secreta. Del mismo modo tiene alteración por la edad, el género, raza o masa muscular en pacientes con enfermedad renal crónica por lo que para este tipo de pacientes es mejor marcador de función renal que la creatinina sérica. En lesión renal aguda se ha identificado como marcador predictor de aparición de lesión renal hasta en un 50% de los pacientes 24 horas previas al incremento de creatinina sérica. En caso de lesión renal urinaria la cistatina C urinaria solo es un marcador funcional para determinar que pacientes necesitaran terapia de reemplazo renal.

2.5 EXAMEN GENERAL DE ORINA Y SEDIMENTO URINARIO

Ambos métodos determinan las características de la orina esta a su paso por toda la vía urinaria, pueden revelar datos orientativos de daño vascular, tubular o glomerular.

2.6 EXAMEN GENERAL DE ORINA

Proteínas

La detección de proteínas se realiza mediante método colorimétrico o turbimétrico. Se detecta cuando se encuentran superiores a 300 mg/día. Por otro lado, la medición semi-cuantitativa y expresada en forma de cruces puede variar mucho, dependiendo de que la orina esté diluida o concentrada.

pH

Se determina mediante tira reactiva. El rango de valores es de 4.5-8, su valor dependerá del estado ácido base sistémico, pero también de que los mecanismos de acidificación de la orina y/o reabsorción de bicarbonato estén íntegros.

Densidad Urinaria

Se encuentra con valores entre 1.000 y superiores a 1.030. Valores cercanos a 1.000 corresponden a orina diluida, en torno a 1.010 a isostenuria valores superiores a 1.030 suelen indicar la presencia de compuestos osmóticos como la glucosa.

Glucosa

El hallazgo positivo de glucosa en orina (medición semicuantitativa o cuantitativa) es encontrada en hiperglucemia (mayor filtración de glucosa) o defecto de reabsorción tubular proximal de glucosa como en el síndrome de Fanconi.

Hemoglobina

Detectable mediante tira reactiva. Puede ser positiva con sólo 1-2 eritrocitos por campo. No permite diferenciar origen glomerular o del tracto urinario.

Cetonas

En situaciones de cetoacidosis diabética y en la cetosis del ayuno, alcoholismo o ejercicio extenuante, pueden dar positividad.

Nitritos

Examen muy específico pero de baja sensibilidad para diagnóstico de infección de vías urinarias por bacterias. Detecta la presencia de bacterias capaces de reducir nitratos a nitritos.

Estudio del Sedimento Urinario

Detección de cilindros urinarios (proteínas de Tamm-Horsfall con o sin elementos formes), bacterias y/o cristales al examinar al menos 10 campos de gran aumento. Encontrar entre 1-3 eritrocitos por campo y/o 1-3 leucocitos por campo se considera normal.

3. DEFINICIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA

Por muchos años, no existió una definición uniforme de lesión renal aguda, las utilizadas en diversos estudios incluían conceptos asociados a incidencia, prevalencia y mortalidad de la misma, variables bioquímicas diversas, lo que la

hacia poco específica; fue hasta la última década donde se estableció la necesidad de una definición uniforme que no se prestará a confusión, la responsabilidad de esta nueva definición correspondió al *Acute Dialysis Quality Initiative Group*, para este nuevo concepto utilizaron diferentes criterios agrupados en las siglas RIFLE (*Risk, Injury, Failure, sustained Loss y End stage kidney disease*)^{6,7}. Este nuevo concepto define a la lesión renal aguda como el deterioro de la función renal que se produce en 48 horas y es determinado por incremento de la creatinina sérica con respecto a la basal en un valor absoluto > 0.5 mg/dl, en porcentaje > 50 % o por 1.5 del valor base así como por la disminución del volumen urinario por debajo de 0.5 ml/kg /hr¹⁰.

3.1 MECANISMOS DE LESIÓN RENAL

Las causas principales de lesión renal aguda se dividen en tres principales tipos de lesión: pre-renal, renal y post-renal u obstructiva (Grafico 1).

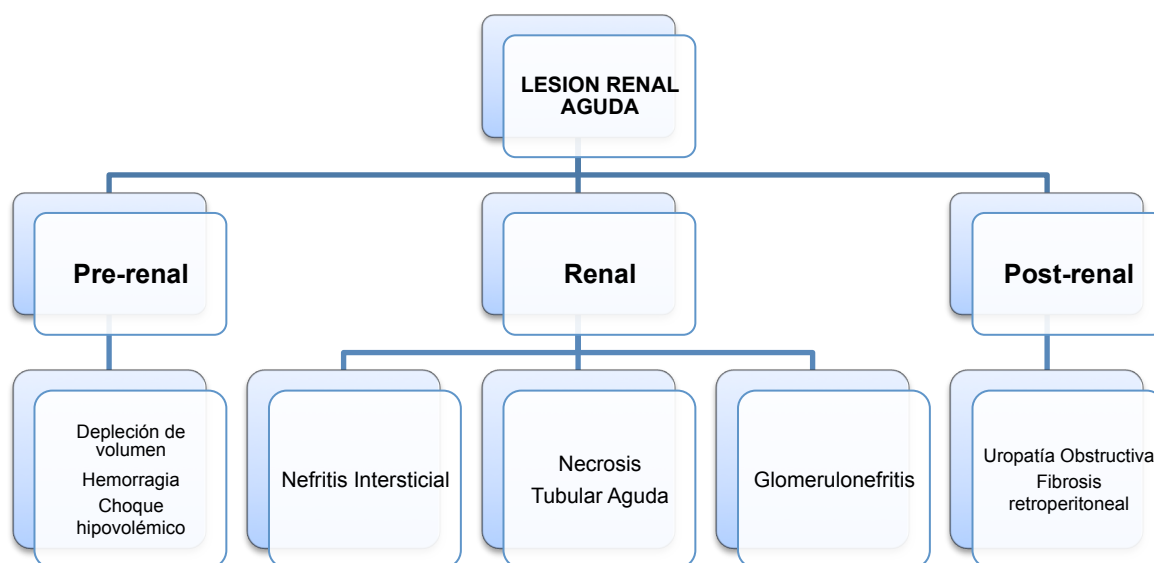
Necrosis Tubular Aguda

La forma más severa de LRA es la necrosis tubular aguda (NTA), una lesión directa a las células tubulares que induce necrosis, principalmente en las porciones distales del túbulo proximal y en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, en esta lesión están implicados factores hemodinámicos, lesión tubular y procesos inflamatorios⁹.

La NTA esta constituida por las siguientes fases: a) Disminución de flujo sanguíneo renal manteniendo función celular, b) Fase de Iniciación, es una extensión de la disminución de flujo renal que provoca depleción de ATP

ocasionando lesión de la célula tubular epitelial, c) Fase de extensión secundaria a hipoxia y la respuesta inflamatoria de las células por alteración de la permeabilidad y liberación de citoquinas. d) Fase de mantenimiento donde se produce desdiferenciación celular y e) Fase de recuperación se reestablece la diferenciación celular y termina la inducción de apoptosis y necrosis.

Gráfico 1. Mecanismos fisiopatológicos de la lesión renal aguda.



Nefritis Intersticial

La nefritis intersticial aguda (NIA), es otra causa importante de lesión renal aguda resultante de daño túbulo-intersticial inducido por diversos agentes como medicamentos (entre ellos AINE's y quimioterapéuticos), infecciones y enfermedades sistémicas, entre otras causas. Dentro de sus manifestaciones sistémicas se encuentra rash maculopapular, eosinofilia periférica y alteraciones

en el análisis de orina como eosinofilia, piuria, hematuria y cilindros leucocitarios, aunque la ausencia de cualquiera de estos hallazgos no excluye la presencia de la enfermedad. Los mecanismos de lesión en este tipo de LRA implicados consisten en: a) reacción de hipersensibilidad, b) depósito lineal de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal tubular y anticuerpos anti-membrana basal tubular circulantes, c) inmunidad celular con predominio de linfocitos T (infiltrado intersticial).

3.2 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LRA

Es difícil determinar el diagnóstico de LRA por lo que se han establecido diferentes criterios por grupos como *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) y *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) para desarrollar guías clínicas basadas en la evidencia sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de la lesión renal aguda.

Sistema de Clasificación RIFLE

Fue desarrollada durante la Segunda Conferencia de Consenso de ADQI en el año 2004 y considera descensos porcentuales de la tasa de filtrado glomerular, incrementos relativos de la creatinina sérica con respecto a un valor basal y el descenso de la diuresis. En pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia renal crónica con valores de creatinina sérica >4 mg/dl los establece como estadio F, siempre que el aumento haya sido de al menos 0.5 mg/dl.

Tabla 1. Sistema RIFLE			
Estadio/Criterio	Incremento de Cr	Descenso TFG	Diuresis
R (risk)	Cr x 1.5	> 25%	< 0.5 ml/kg/hr durante 6 horas
I (Injury)	Cr x 2	> 50 %	< 0.5 ml/kg/hr durante 12 horas
F (Failure)	Cr x 3 o bien Cr > 4 mg/dl	> 75 %	< 0.3 ml/kg/hr por 24 horas o anuria en 12 horas.

Esta clasificación ha demostrado ser útil para diagnosticar lesión renal aguda y su gravedad y pronóstico pero también ha demostrado su correlación como marcador pronóstico.

Clasificación AKIN

Esta clasificación es una modificación hecha al sistema RIFLE por la *Acute Kidney Injury Network* en el año 2008, surgió por la aparición de datos epidemiológicos que demostraron incremento en el riesgo de mortalidad con cambios de la creatinina sérica tan sutiles como 0.3 mg/dl¹⁰.

Tabla 2. Clasificación AKIN			
Estadio/Criterio	Incremento de Cr	Descenso TFG	Diuresis
I	Cr x 1.5 ó > 0.3 mg/dl	<i>No considerado</i>	< 0.5 ml/kg/hr durante 6 horas
II	Cr x 2	<i>No considerado</i>	< 0.5 ml/kg/hr durante 12 horas
III	Cr x 3 o bien Cr > 4 mg/dl ó Cr > 0.5 mg/dl de la basal, ó que requiera terapia sustitutiva de la función renal	<i>No considerado</i>	< 0.3 ml/kg/hr por 24 horas o anuria en 12 horas.

Las diferencias entre ambos sistemas de clasificación están basados en que AKIN define daño renal desde el incremento de creatinina de 0.3 mg/dl y establece el periodo de tiempo en que se observan los cambios (48 horas), que en RIFLE no estaban considerados.

Ambos sistemas de clasificación solo pueden ser utilizados tras optimizar el estado de volumen intravascular del paciente y en caso de anuria inicial debe descartarse previamente uropatía obstructiva.

4. LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA

Existe una gran variedad de lesiones renales y/o desordenes electrolíticos asociados a enfermedades malignas y a sus tratamientos (agentes farmacológicos o radioterapia).

La mayoría de las modificaciones en la función renal asociadas a quimioterapia se deben a necrosis tubular, nefritis intersticial, y con menor frecuencia a síndrome nefrítico, enfermedad renal crónica, glomerulonefritis proliferativa y en fármacos inhibidores del factor de crecimiento endotelial como el bevacizumab se puede observar albuminuria hasta en el 25% de los pacientes (llegando a rangos nefróticos), disfunción tubular como acidosis tubular, alteraciones electrolíticas como pérdida de fosfatos, pérdida de potasio urinario, hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome de Gittelman y finalmente lesión renal aguda de origen prerenal por la alta incidencia de vómito y diarrea (principales efectos adversos inherentes a quimioterapia)¹¹.

Existen diversos factores de riesgo relacionados con aumento en la incidencia de lesión renal aguda como disminución del volumen plasmático, pérdidas extra-renales, fuga de líquido a un tercer espacio, uso concomitante de fármacos nefrotóxicos como antibióticos (aminoglucósidos) y/o analgésicos no esteroideos, uso de contraste intravenoso y uropatía obstructiva.

4.1 AGENTES RELACIONADOS A NEFROTOXICIDAD

Uno de los principales agentes quimioterapéuticos asociados a nefrotoxicidad es el cisplatino utilizado en el tratamiento de diversos tumores sólidos. Debido a la alta frecuencia de lesión renal aguda con este agente, su uso solo se aprueba con creatininas séricas por debajo de 2 mg/dl o con TFG mayores a 60% ya que induce principalmente necrosis tubular y/o hipomagnesemia.

La ciclofosfamida produce principalmente alteraciones urológicas siendo las más frecuente cistitis hemorrágica. Dentro de las renales, encontramos mayor sensibilidad a la acción de ADH lo que trae como consecuencia hiponatremia y daño tubular secundario; este efecto es dosis dependiente observándose con mayor frecuencia en pacientes que reciben dosis mayores a 50 mg/kg y habitualmente se presenta en las 24 horas siguientes al inicio de la infusión del fármaco¹².

La ifosfamida es un fármaco similar a la ciclofosfamida con el cual la nefrotoxicidad es más frecuente sobre todo en pacientes con daño renal previo; el Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona AntiDiurética (SIADH) es la alteración renal más importante, sin dejar atrás el daño directo al túbulo proximal lo que puede ocasionar: acidosis metabólica hiperclorémica, acidosis tubular renal tipo 1 y tipo 2, hipocalcemia por pérdidas renales de potasio e hipofosfatemia inducida por disminución en la reabsorción de éste electrolito, aminoaciduria y glucosuria los cuales pueden provocar poliuria y en consecuencia diabetes insípida nefrogénica.

En el caso de agentes relacionados a antraciclinas, como la epirubicina y la daunorubicina, así como los antimetabolitos capecitabina y fludarabina no hay reportes en la literatura médica sobre afectación renal, ni necesidad de ajuste de dosis, excepto con el metotrexate el cual se puede asociar a necrosis tubular aguda por depósito del mismo en túbulos.

A dosis menores de 1 g/m^2 el metotrexate no ha sido asociado a nefrotoxicidad cuando no existe lesión renal previa. Los principales factores de riesgo asociados a la nefrotoxicidad por este fármaco es el uso concomitante de contraste yodado intravenoso y el aumento de la excreción urinaria de ácido úrico. La máxima tasa de disminución del filtrado glomerular con metotrexate se produce en las siguientes 8 horas posterior a la infusión del fármaco ya que se produce una vasoconstricción intensa en la arteria eferente lo que ocasiona un descenso de la perfusión renal.

Otro agente utilizado es la gemcitabina el cual es un análogo de la pirimidina asociado a lesión renal aguda y anemia hemolítica microangiopática (púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico). En pacientes con lesión renal previa, causa deterioro de la función renal en las siguientes 24 horas tras el inicio de la infusión, hasta en un 50% de los pacientes se llega a requerir hemodiálisis¹³.

La Vincristina así como sus derivados se relacionan con alteración en la sensibilidad de ADH, hasta el 5% de los pacientes tratados con este agente puede desarrollar SIADH. El Etopósido, de uso frecuente en el tratamiento de cáncer testicular entre otros, tiene eliminación urinaria hasta en un 40%, por lo que se ha relacionado a lesión renal aguda y en pacientes con deterioro renal previo la dosis debe ser ajustada si la TFG es menor a 50 mL/min ¹³ .

Por último, los taxanos son agentes con baja excreción renal por lo que en diferentes estudios se ha observado que tanto docetaxel como paclitaxel no requieren ajuste de dosis con TFG <50 ml/min e inclusive pueden ser administrados con altas tasas de seguridad en pacientes con terapia sustitutiva de la función renal. Un derivado de los taxanos es un nuevo fármaco denominado cabazitaxel con el cual se reportaron casos de lesión renal aguda en cuatro pacientes con cáncer de próstata metastásico de los cuales 2 requirieron terapia de sustitución renal con hemodiálisis, por lo que su uso en pacientes con TFG 30 ml/min es controversial (Tabla 3).

**Tabla 3. Agentes Farmacológicos asociados a daño renal
utilizados en el Centro Médico ABC**

Fármaco	Toxicidad Renal	Mecanismo
Cisplatino	LRA ATR Hipomagnesemia	Lesión tubulointerstitial
Carboplatino	Hipomagnesemia Pérdida de sodio	Lesión tubulointerstitial
Oxaliplatino	Hipomagnesemia	Lesión tubulointerstitial
Ciclofosfamida	Hiponatremia Cistitis hemorrágica	Efecto directo en túbulos distales
Gemcitabina	Síndrome urémico hemolítico LRA	Lesiones microangiopáticas
Ifosfamida	Proteinuria LRA	Lesión en túbulo proximal
Rituximab	LRA	Síndrome de lisis tumoral
Metotrexate	LRA no oligúrica	Depósito intratubular del fármaco

5. ENFERMEDAD RENAL CRONICA (ERC)

Se define como la presencia de daño renal y disminución del filtrado glomerular en un tiempo mayor a 3 meses; el daño renal se define como cambios estructurales o funcionales, con o sin disminución en la TFG, manifestada también por alteraciones patológicas o anormalidades en el sedimento urinario como proteinuria o hematuria glomerular. La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se define como una TFG $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ por más de 3 meses con o sin cambios estructurales en los riñones. Para determinar el estadio de ERC y su tratamiento utilizamos la clasificación DOQI.

Tabla 4. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica***National Kidney Foundation***

Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1.73m ²)
1	Lesión renal estructural con TFG normal	> 90
2	Ligero deterioro de la función renal	60 – 90
3	Deterioro leve de la función renal	30 – 59
4	Deterioro moderado de la función renal	15 – 29
5	Daño renal grave o con requerimientos de diálisis	< 15

III. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

El Centro Médico ABC es un hospital privado de referencia para problemas oncológicos en el país. No existe una estadística sobre la función renal y el comportamiento de esta durante el tratamiento con quimioterapia (lesión renal aguda y/o alteraciones electrolíticas).

IV. JUSTIFICACION

No existe información sobre los factores de riesgo y desenlaces de los pacientes que desarrollan daño renal agudo secundario a quimioterapia por tumores solidos en el Centro Médico ABC.

V. OBJETIVO PRIMARIO

1. Conocer la prevalencia de lesión renal aguda “*de novo*” y alteraciones electrolíticas en pacientes expuestos a quimioterapia por tumores sólidos.
2. Identificar factores de riesgo para desarrollo de lesión renal aguda secundaria a quimioterapia.

VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS SECUNDARIOS

1. Correlacionar el esquema de quimioterapia con mayor riesgo de nefrotoxicidad.
2. Señalar si el uso concomitante de nefrotóxicos aumenta el riesgo de presentar lesión renal aguda.
3. Conocer el desenlace de la función renal.

VII. HIPOTESIS

Hipótesis nula.

VIII. MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO

Se trata de una cohorte transversal, retrolectiva y descriptiva.

2. POBLACIÓN Y PERIODO DE ESTUDIO

Pacientes del Centro Médico ABC con diagnóstico de Cáncer mayores de dieciocho años o más sometidos a uno o más ciclos de quimioterapia por tumores sólidos en el periodo del 1º de marzo del 2009 al 28 de febrero del 2010.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

A) Criterios de Inclusión

- Pacientes en tratamiento con quimioterapia por tumores sólidos en el Centro Médico ABC mayores de 18 años.
- Expediente electrónico o digitalizado completo.
 - a. Incluye exámenes de laboratorio y estudios radiológicos.

B) Criterios de Exclusión.

- Pacientes que no tuvieran exámenes de laboratorio durante su seguimiento.

4. PROCEDIMIENTO.

Se revisó aquellos expedientes digitalizados, electrónicos y radiológicos que hubieran registrado como diagnóstico de ingreso algún tipo de cáncer,

posteriormente se seleccionaron los expedientes que contaran con datos de laboratorio y rayos X que cumplieran con los criterios de selección.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos fueron capturados en una hoja electrónica de Excel y analizados en el programa estadístico SPSS versión 17.0. Las variables continuas se presentan como promedio +/- desviación estándar y las cualitativas ó categóricas como número y porcentaje. Utilizamos prueba exacta de Fisher y χ^2 para variables dicotómicas para comparar promedios.

6. VARIABLES

Todos los pacientes se incluyeron en una base de datos en la cual se recabó: edad, género, antropometría, comorbilidades, uso de otros nefrotóxicos, fecha de presentación de la LRA, y en relación a esta última variable, se extrajo el diagnóstico clínico, estadio de la misma, tipo de alteración en examen general de orina, fecha de diagnóstico, necesidad de uso de terapia sustitutiva, y evolución final de la función renal.

En todos los pacientes se documentaron además las siguientes variables:

Oliguria, anuria, hematuria, eosinofilia, glucosuria, cilindruria, leucocituria, proteinuria, creatinina sérica, nitrógeno uréico en sangre, requerimientos de terapia sustitutiva.

Todas estas variables fueron exploradas de forma basal (previo al diagnóstico) y al momento del diagnóstico (Anexo 1).

IX. RESULTADOS

1. Datos demográficos

Se tuvieron 505 ingresos con diagnóstico de cáncer (tumores sólidos) en el centro médico ABC en 2009, tanto para tratamiento con quimioterapia como cirugía oncológica.

Se incluyeron 73 pacientes con diagnóstico de cáncer por tumor sólido cuyas características demográficas se muestran en la Tabla 1. El 74% de los casos fueron mujeres, edad promedio de 55.4 años (rango 20 a 74). Con diagnóstico de nefropatía previa 12.3%, y en base a la clasificación DOQI: 17.8 % se encontraba en estadio 1, 32.9% DOQI 2 y 8.2% DOQI 3. El 26% de la población tenía una comorbilidad previa, siendo las principales HAS (20.5%), DM 2 (2.7%) y obesidad (11%). Antes de la administración de la quimioterapia el 24.7% se encontraba utilizando fármacos nefrotóxicos: AINE's (11%) ó IECAS 1.4 %. El tipo de cáncer mas frecuente fue el de mama 37%, pulmón 23.3%, ovario 12.3%, colon 8.2%, testículo 5.5%, y otros 9.7%. (Tabla 5 y 6).

Tabla 5. Datos Demográficos.

Total de pacientes No. (%)	73 (100%)
Edad (años)	52±32
Mujeres (%)	54 (74)
Hombres (%)	19 (74)
Nefropatía previa (%)	43 (32)
DOQI 1	13 (17.8)
DOQI 2	24 (32.9)
DOQI 3	6 (8.2)
Comorbilidad (%)	
<i>HAS</i>	15 (20.5)
<i>Diabetes</i>	2 (2.7)
<i>Otra</i>	2 (2.7)
Nefrotóxicos (%)	
<i>IECA</i>	1 (1.4)
<i>AINE's</i>	8 (11)

Tabla 6. Tipo de cáncer y tratamiento oncológico

Tipo de cáncer No. (%)	
<i>Mama</i>	27 (37)
<i>Colon</i>	6 (8.2)
<i>Pulmón</i>	17 (23.3)
<i>Ovario</i>	9 (12.3)
<i>Otros</i>	4 (9.7)
Tratamiento Oncológico No. (%)	
<i>Ciclofosfamida</i>	9 (12.3)
<i>Carboplatino</i>	17 (23.3)
<i>Paclitaxel</i>	11 (15.1)
<i>Cisplatino</i>	15 (20.5)
<i>5 FluoroUracilo (5-FU)</i>	7 (9.6)
<i>Otros</i>	33 (45.2)

2. Características de pacientes con lesión renal aguda

De los 73 pacientes evaluados 18 (24.7%) presentaron LRA, 9 (12.3%) hombres y 9 (12.3%) mujeres ($p=0.013$). Se evaluaron 18 pacientes con nefropatía, previa 4 de ellos (5.5%) desarrollaron LRA ($p=0.211$). Seis pacientes con cáncer pulmonar (8%) desarrollo LRA, 1 paciente (1.4%) con cáncer de mama y 4 pacientes (5.5%) con cáncer de ovario ($p=0.22$). De los pacientes que desarrollaron lesión renal

aguda 11 (61%) recuperaron la función renal a su nivel basal.

Un total de 15 pacientes recibieron cisplatino como parte del esquema de quimioterapia, de ellos 5 presentaron LRA ($p=0.502$), 7 de éstos desarrollaron hipomagnesemia ($p=0.042$).

De los 73 pacientes evaluados, 18 pacientes (24.7%) desarrollaron hipomagnesemia; esta alteración fue más común en pacientes con esquema de quimioterapia que incluía cisplatino(46%) vs. otros esquemas (18.8%) con una ligera diferencia estadística ($p=0.042$).

Los pacientes con nefropatía previa se estratificaron en base a la clasificación K-DOQI: 24 pacientes se encontraban en estadio 2 de los cuales 6 (25%) presentaron LRA, de los 6 pacientes en estadio 3 el 50% presento LRA.

Los datos previos se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Características de pacientes con Lesión Renal Aguda

	Lesión Renal Aguda		<i>Valor de p</i>
	Si (%)	No (%)	
Pacientes	18 (24.7)	55 (75.3)	
Hombres	9 (12.3)	8 (11)	
Mujeres	9 (12.3)	47 (64.4)	<i>0.013</i>
Nefropatía previa	4 (5.5)	14 (19.2)	<i>0.211</i>
Tipo de cáncer			
Ovario	4 (5.5)	5 (6.8)	
Pulmón	6 (8)	11 (15.1)	
Mama	1(1.4)	26 (35.6)	<i>0.22</i>
Comorbilidad			
HAS	7 (9.6)	8 (11)	
DM	1 (1.4)	1 (1.4)	
Ninguna	10 (13.7)	44 (60.3)	<i>0.96</i>
Quimioterapia			
Carboplatino	5	12	<i>0.749</i>
Cisplatino	5	10	<i>0.5</i>
Paclitaxel	5	6	<i>0.125</i>
Hipomagnesemia	7	11	<i>0.124</i>

X. DISCUSIÓN

Dentro de la literatura existen reportes claros sobre el desarrollo de lesión renal aguda en pacientes que reciben tratamiento con agentes farmacológicos como parte de un esquema de quimioterapia, estas alteraciones incluyen desordenes electrolíticos, elevación de azoados con ó sin síntomas, hasta el requerimiento de terapia sustitutiva. Con este estudio se obtuvo la frecuencia de desarrollo de lesión renal aguda en pacientes bajo tratamiento de quimioterapia, así como sus características demográficas, factores de riesgo relacionados y comorbilidades asociadas.

El uso de agentes farmacológicos como parte de tratamiento del cáncer induce lesión renal aguda hasta en un 24.7% de los pacientes, siendo más frecuente en el sexo masculino que en el femenino, del mismo modo la edad contribuye como factor de riesgo presentándose en mayor medida en pacientes mayores de 50 años.

En cuanto al resto de factores de riesgo, encontramos que en pacientes con enfermedad renal crónica la nefropatía asociada a quimioterapia tiene un mayor grado de desarrollo con enfermedad renal crónica estadio DOQI 2, sin embargo, no se pudo concluir una diferencia estadísticamente significativa debido al número de la muestra limitado.

El uso de nefrotóxicos de manera concomitante, como antiinflamatorios no

esteroides, se correlacionó con mayor probabilidad de alteración de función renal, no así otros, como antibióticos (aminoglucósidos) o antihipertensivos (IECA). Del mismo modo tener hipertensión arterial sistémica como comorbilidad asociada, se relaciona a desarrollo de LRA en mayor proporción que diabetes mellitus y otras comorbilidades, sin embargo, nuevamente, el número de la muestra es limitado y por ende puede no reflejar la prevalencia real en nuestro país.

Otro factor importante a determinar es el tipo de cáncer en el que se presenta con mayor frecuencia la LRA. En este estudio se observó que pacientes con cáncer de pulmón presentan en mayor proporción elevación de azoados o desordenes electrolíticos en comparación con otros tipos, seguido por el cáncer de ovario y en menor proporción de mama, entre otros. La explicación de esto se debe al esquema de quimioterapia empleado ya que la LRA fue más frecuente con el uso de platinos ya sea cisplatino o carboplatino, tanto para elevación de azoados como para desordenes electrolíticos, principalmente hipomagnesemia.

XI. CONCLUSIONES.

Una gran variedad de alteraciones renales y desordenes electrolíticos han sido asociadas a cáncer y/o sus tratamientos (quimioterapia o radioterapia). La mayoría de los agentes farmacológicos utilizados para quimioterapia se relacionan con nefropatía.

Este estudio permitió conocer los principales factores de riesgo asociados a desarrollo de LRA, permitió establecer el esquema de quimioterapia con mayor probabilidad de inducción de LRA, lo que permitirá establecer más adelante dosis de ajuste para pacientes con nefropatía previa así como uso de medidas de prevención para evitar elevación de azoados o alteraciones electrolíticas

Una limitante del presente estudio es el número bajo de pacientes que desarrollaron lesión renal incluidos en esta cohorte, por lo que será necesario incrementar el tamaño de la muestra para poder concluir datos más solidos que tengan significancia estadística y que sean de utilidad en pacientes de nuestro Centro Médico.

XII. ANEXOS

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento de la inclusión en el estudio	Cuantitativa Continua	Años.
IMC	Índice sobre la relación entre el peso y la altura	cuantitativa	Kg/m ²
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	dicotomica	Masculino Femenino
DOQI	Estadio DOQI por cálculo de TFG.	Cuantitativa	Estadio
Nefropatía previa	Enfermedad renal crónica por expediente electrónico o digitalizado y radiológico determinado por microalbuminuria, cistina C, depuración de creatinina en 24 s y USG renal.	Nominal	Dicotómica Si / No
Hipertensión Arterial Sistémica	Aumento continuo de la presión arterial por arriba de 140/90 mmHg.	Nominal	Dicotómica Si / No

Diabetes mellitus	Hiperglucemia en ayuno > 126 mg/dl, > 200 mg/dl posprandial, síntomas más glucemia al azar de 200 mg/dl o HbA1c > 6.5 mg.	Nominal	Dicotómica Si / No
Obesidad	Valor de índice de masa corporal o IMC (peso/talla ²) mayor o igual a 30 kg/m ²	Nominal	Dicotómica Si / No
Creatinina	Nivel sérico de creatinina basal, al momento de LRA y al final de la lesión.	Cuantitativa	mg/dl
Lesión Renal Aguda	Disminución de TFG o aumento de creatinina	Nominal	TFG < 50 ml con respecto a basal o > .3 mg/dl

XIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Humes HD y Weinberg JM: Alterations in renal tubular cell metabolism in acute renal failure. *Miner Electrol Metab* 9:290- 305, 1983.
2. Narins RG, Carley M, Bloom EJ, Harrison DS. The nephrotoxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Nephrol* 1990; 10:556.
3. Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and malignancy: a population-based analysis. *Kidney Int* 2003; 63:716.
4. Harrison, et al. *Principios de Medicina Interna*. 17^a. Ed. Mc-Graw Hill. Vol.II.
5. Greenberg, et al. *Primer on Kidney Diseases*. 5th edition. Saunders Elsevier: Overview of kidney function and structure. 2-17.
6. Greenberg, et al. *Primer on Kidney Diseases*. 5th edition. Saunders Elsevier: Clinical evaluation of kidney function. 19-32.
7. Bellomo R, Kellum J, Ronco C: Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001;27:1685–1688.
8. Kellum JA, Mehta RL, Ronco C: Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI); in Ronco C, Bellomo R, La Greca G (eds): *Blood Purification in Intensive Care*.

Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2001, vol 132, pp 258–265

9. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996;334:1448–1460.
10. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative work- group: Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204–R212.
11. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* 1986; 30:465.
12. Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61:1495.
13. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J, et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:1173.