



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**IMPACTO DE LA TERAPIA ANALGÉSICA EN LA FUNCIÓN RENAL EN
PACIENTES NEFRECTOMIZADOS POR CANCER RENAL**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN :
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. CARLOS DANIEL IZQUIERDO TOLOSA

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ MANUEL RUIZ MORALES

ONCOLOGIA MÉDICA
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR



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.

Dra. Carmina Zavala
Director Académico
Fundación Clínica médica Sur

Dra. Carmina Zavala
Profesor Titular del Curso de Especialización en
Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Jose Manuel Ruiz Morales
Asesor de Tesis
Oncología Médica
Fundación Clínica Médica Sur

INDICE

INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	4
<i>Epidemiología.....</i>	<i>4</i>
<i>Factores de Riesgo</i>	<i>5</i>
<i>Biología del Cancer Renal.....</i>	<i>6</i>
<i>Presentación Clínica y Diagnóstico.....</i>	<i>7</i>
<i>Clasificación</i>	<i>9</i>
<i>Pronóstico.....</i>	<i>10</i>
<i>Tratamiento quirúrgico del cáncer renal</i>	<i>11</i>
<i>Tratamiento con Paracetamol para el control post quirúrgico</i>	<i>11</i>
METODOLOGIA	13
<i>Planteamiento del problema y justificación.....</i>	<i>13</i>
<i>Hipótesis</i>	<i>13</i>
<i>Objetivos</i>	<i>13</i>
<i>Métodos.....</i>	<i>14</i>
RESULTADOS	15
<i>Población</i>	<i>15</i>
<i>Desenlaces</i>	<i>15</i>
<i>Dias de hospitalización.....</i>	<i>16</i>
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIÓN	20
BIBLIOGRAFIA.....	21

INTRODUCCIÓN

El cancer renal es el décimo quinto cancer más frecuente a nivel mundial, presentando una incidencia acumulada de 4.5 casos por 100 000 personas. Lo que corresponde 403,000 casos nuevos y aproximadamente 175,000 defunciones en al año. El termino carcinoma de células renales comprende un grupo heterogéneo de neoplasias originadas del epitelio renal con diferentes alteraciones genéticas y moleculares. Siendo el carcinoma de células claras, carcinoma papilar (tipo 1 y 2) y el carcinoma cromóforo los tumores sólidos primarios mas frecuentes a nivel renal abarcando el 85-90% de todas las neoplasias a este nivel.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

En México el cancer renal es la decimosegunda causa de muerte por cancer. Según las estadísticas de GLOBOCAN en el año 2018 en nuestro país se reportaron 4,492 casos nuevos y 2,720 defunciones [1].

En Estados Unidos se estima que en el año 2019 se diagnosticaran aproximadamente 73,820 casos nuevos y 14,770 personas morirán por esta entidad. Siendo en los hombres un 50% más común que en las mujeres, con una relación de 1.47:1 respectivamente [2]. Estadísticas que concuerdan con las reportadas en la union europea en el año 2012 [3].

En los paises desarrollados se suele reportan una mayor incidencia de cancer renal. Siendo Estados Unidos y Europa del Este las regiones con mayor incidencia. En dichos países aún cuando existe un aumento en la incidencia en los últimos años. También se ha observado una disminución significativa de la mortalidad [4].

Factores de Riesgo

El tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica y la obesidad son los principales factores de riesgo relacionados con esta neoplasia. La asociación de estas patologías con el cancer renal podría estar sesgada, ya que estos pacientes suelen ser sometidos a imágenes de rutina que aumentan la probabilidad de detección incidental de una masa renal [5]. En algunos estudios se ha llegado a estimar que al menos uno de estos tres factores de riesgo está presente en aproximadamente el 50% de los pacientes [6].

Respecto al tabaquismo, un metanálisis publicado en el año 2016, en el cual se tomaron en cuenta 17,245 casos y 12,501 controles, se determino un riesgo relativo de desarrollar cancer renal de 1.31 para todos los fumadores, 1.36 para los fumadores activos y 1.16 para ex fumadores [7]. La suspensión del tabaco por más 11 años parece estar relacionada con la disminución del riesgo. Mientras que los pacientes no fumadores con exposición ambiental al humo de cigarro en casa por más de 20 años presentan una razón de momios de desarrollar cancer renal de 2.37 en relación a los no expuestos [8].

El riesgo atribuible a la hipertensión para el desarrollo de cancer renal sigue siendo motivo de controversia, ya que esta patología suele estar relacionada con otros factores de riesgo. Sin embargo, existen dos meta análisis que establecen a la hipertensión arterial sistémica como un factor de riesgo independiente de la obesidad y el uso de diuréticos. Reportando un aumento del 62 al 67% del riesgo de desarrollar cancer renal en los pacientes con historia de hipertensión. Por su contraparte el uso de diuréticos en uno de estos estudios se relaciono con un aumento del riesgo de cancer renal del 43% en toda la población y del 92% en mujeres [9-10].

El riesgo de desarrollar cancer renal en el paciente obeso es directamente proporcional al grado de obesidad. Con un aumento del riesgo de aproximadamente 7% por cada unidad de IMC arriba de 24.9 kg/m² [11]. Se ha observado que los pacientes menores

de 50 años con obesidad y aumento de peso son los más susceptibles a desarrollar esta neoplasia [12].

Otros factores relacionados con el desarrollo de cancer renal son la enfermedad renal crónica, hemodiálisis, trasplante renal, enfermedad poliquística renal adquirida y Diabetes Mellitus [13]. El consumo moderado de alcohol (12.5-49.9 g/día) parece disminuir el riesgo de presentar esta enfermedad [14-15].

Los factores genéticos también contribuyen al riesgo de desarrollar cancer renal, tener una historia familiar aumenta hasta dos veces el riesgo. Hasta el momento se han identificado 12 genes implicados en el desarrollo de esta patología (BAP1, FLCN, FH, MET, PTEN, SDHB, SDHD, TSC1, TSC2 y VHL) [16-17].

Biología del Cancer Renal

El carcinoma de células renales puede ser esporádico o hereditario, pero ambas formas están generalmente asociadas con alteraciones estructurales en el brazo corto del cromosoma 3 [5]. En el cromosoma 3 (3p25 al 26) se encuentra el gen supresor tumoral VHL, que se asocia a la forma hereditaria del cancer de células claras y el cual se ha encontrado mutado o metilado en un gran porcentaje (~90%) de los pacientes con cancer renal de células claras esporádico [18].

El VHL es el componente de reconocimiento del sustrato de un complejo de ligasa E3 que ubiquitina al factor inducible de hipoxia (HIF) tipo 1 alfa y tipo 2 alfa para su degradación mediada por el proteosoma. Por lo que la pérdida del VHL genera una acumulación aberrante de HIF a pesar de la oxigenación adecuada en el microambiente de los tejidos. Lo que lleva a una activación descontrolada de los genes blanco del HIF que regulan la angiogenesis, glicolisis y apoptosis. Sin embargo, la pérdida exclusiva de VHL es insuficiente para inducir carcinoma renal de células claras, por lo que deben existir eventos genéticos y epigenéticos adicionales para su desarrollo [19].

Se han identificado otros tres genes asociados al desarrollo de cancer renal de células claras en la localización 3p21 que son identificados como PRM1 (29-41%), SETD2(8-12%) y BAPI (6-10%). Estos genes actúan como genes supresores de tumores al producir proteínas reguladores de la cromatina y de las histonas [20]. Por lo que la perdida de un sola copia del brazo corto del cromosoma 3 resulta en la haploinsuficiencia del gen de VHL y estos tres genes supresores adicionales. Apoyando la teoría que la perdida de 3p es un evento universal en el desarrollo del carcinoma renal de células claras que suele ocurrir de manera temprana [21]. Las mutaciones en BAPI y SETD2 tienen efectos pronósticos adversos, afectando negativamente la supervivencia y recurrencia. Por lo que se consideran como eventos secundarios a la perdida de VHL y PRM1 y no como un evento primario [22-23].

Las mutaciones en MTOR han sido reportadas en el 5-6% de los pacientes. Estas mutaciones a diferencia de las expuestas previamente suelen ser de cambio de sentido y son funcionalmente activas, lo que explica la efectividad de los inhibidores de la via de mTOR en estos pacientes [24].

Presentación Clínica y Diagnóstico

Históricamente los pacientes con cancer renal eran diagnosticados ya que presentaban síntomas. La triada clásica se consideraba hematuria, dolor en flanco y masa abdominal palpable y se solía observar en el 9% de los pacientes [25]. Actualmente menos pacientes presentan síntomas ya que cada vez más casos son diagnosticados de forma incidental por estudios de imagen. Lo que también correlaciona con un mejor pronóstico en relación a los pacientes que no son detectados de forma incidental [26].

Cuando un paciente presenta síntomas y signos generalmente estos suelen estar relacionados invasión de estructuras adyacentes o metastasis a distancia. El dolor agudo o crónico en flanco es un síntoma común y se asocia a obstrucción o infiltración del tracto urinario. La hematuria ha sido reportada hasta en el 40% de los pacientes en

series antes de que el diagnóstico incidental fuera frecuente. La masa abdominal en flanco, no es frecuente, y cuando es palpable normalmente es en tumores del polo inferior. Esta masa suele ser firme, homogénea, no dolorosa y se mueve con la respiración. La presencia de varicocele asociada a cáncer renal es un hallazgo poco común y generalmente suele ser de localización izquierda [5].

Aproximadamente 10-40% de los pacientes con cáncer renal desarrollarán un síndrome paraneoplásico durante el curso de su enfermedad. Estos síndromes son resultantes de la producción de sustancias biológicamente activas por el tumor o por tejidos normales en respuesta al tumor [27]. Los síntomas constitucionales con fiebre, anemia, pérdida de peso y fatiga pueden ser los primeros síntomas en una tercera parte de los pacientes. Todos estos síntomas se cree que están mediados por la producción de citocinas como el TNF-Beta, IL-6, IL-1, interferón y prostaglandinas [28]. La hipertensión arterial como síndrome paraneoplásico se ha reportado en el 14-35% de los pacientes. Los mecanismos para el desarrollo de la hipertensión arterial incluyen el aumento de la secreción de renina, presencia de una fístula arteriovenosa y policitemia. El síndrome de Stauffer se observa en el 3-20% de los pacientes y se caracteriza por hepatitis generalizada con infiltración de linfocitos, degeneración hepatocelular y elevación de las enzimas hepáticas en la ausencia de metastasis hepáticas e ictericia. La hipercalcemia se ha reportado en hasta 15% de los pacientes que puede resultar por metastasis óseas, sobreproducción de PTHrP o producción incrementada de prostaglandinas. El resto de los síndromes paraneoplásicos como la poliglobulia, síndrome de Cushing, neuromiopatía entre otros son poco frecuentes y alguno de ellos suelen ser anecdóticos [29].

Los pacientes que tengan síntomas sugestivos de cáncer renal deben ser sometidos a estudios de extensión. Sin embargo, el hallazgo incidental de una masa renal en un estudio de imagen es más común. El abordaje inicia con un interrogatorio y una exploración física completa. La evaluación con estudios de laboratorio incluyen una biometría hemática completa, calcio corregido, creatinina sérica, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica y examen general de orina [30]. En caso que el

hallazgo inicial sea por medio de un ultrasonido renal, se recomienda realizar una tomografía o resonancia magnética. Con el objetivo de caracterizar de forma mas exacta la masa, identificar lesiones metastásicas, extensión tumoral e involucro vascular. Una tomografía de abdomen con o sin tomografía pélvica y una radiografía de tórax son esenciales para el abordaje inicial [31-32]. La resonancia magnética resulta particularmente util en caso que la información obtenida por TAC o USG no sea concluyente o se quiera determinar si la tumoración presenta extensión vascular [33]. El gammagrama óseo, PET-CT o imagen de craneo no son recomendadas sistemáticamente para la estadificación inicial. Solo son recomendados en caso de sintomatología que haga sospechar metastasis óseas o a nivel del sistema nervioso central.

En la mayoría de los casos la nefrectomía o la nefrectomía parcial es utilizada para obtener el diagnostico histopatológico previo al inicio de tratamiento. Los estudios de imagen recomendados para el abordaje inicial suelen tener un alta exactitud diagnóstica. Por lo que la biopsia con aguja no siempre es necesaria antes de la cirugía especialmente en pacientes con hallazgos radiológicos muy característicos [30]. Actualmente la biopsia renal es utilizada para establecer el diagnóstico de masas renales indeterminadas por imagen, obtener la histología en potenciales candidatos a vigilancia activa y para guiar la terapia en pacientes con tumores metastásicos [34]. En un estudio en el cual se reportaron 253 biopsias el 78% de estas fueron diagnósticas y solo el 0.9% de los pacientes presento complicaciones asociadas a la biopsia

[35]. Estos hallazgos son concordantes con otros estudios similares, por lo que se puede decir que la biopsia renal es un procedimiento seguro y preciso para diferenciar lesiones malignas en las masas renales incidentales.

Actualmente el cancer renal se clasifica de acuerdo al sistema TNM de la AJCC 8va edición. (Tabla 1) [36].

Clasificación

La clasificación del cancer renal ha ido cambiando con el paso de los años, inicialmente se clasificaban estos tumores por el tipo celular y el patrón de crecimiento. Posterior a lo cual dicha clasificación ha ido cambiando para reflejar de forma mas exacta la morfología, patrón de crecimiento, origen celular y bases moleculares de los diferentes tipos de neoplasias [37-39]. Siendo la más reciente la última clasificación de tumores del sistema urinario de la OMS publicada en el año 2016 (Tabla 2) [40]. Dentro de los subtipos de carcinoma renal los más frecuentes son los siguientes: células claras (75-85%), papilar (10-15%), Cromofobo (5-10%) y oncocítico (3-7%).

Pronóstico

En los pacientes con carcinoma de células renales la extensión anatómica de la enfermedad es el factor mas consistente que influye el pronóstico. Esta extensión es valorada con el sistema TNM de la AJCC y va a definir grupos pronósticos [36]. Los pacientes en estadio I tienen una supervivencia a 5 años por arriba del 90%. En estadio II tienen una supervivencia a 5 años del 75 a 95%. Mientras que el 59 a 70% de los pacientes en estadio III que son sometidos a nefrectomía están vivos a los 5 años. Tanto los tumores estadio I, II y III, cuando llegan a invadir sistema colector urinario presentan peor pronóstico [41]. Respecto a la supervivencia de los pacientes estadio IV , los últimos estudios con terapias moleculares dirigidas han reportado una supervivencia media de 28 a 29 meses [42].

Sigue siendo controversial si el subtipo histológico del tumor afecta el pronóstico. Sin embargo, el grado histológico si parece estar relacionado con el pronóstico. La sobrevida a 5 años es de 89% en grado 1, 65% en grado 2 y 46% para los grados 3 y 4 [43].

Las características clínicas asociadas al pronóstico son la obesidad, estado funcional, la presencia de síntomas o síndromes paraneoplásicos. Se han desarrollado múltiples modelos pronósticos, siendo el UISS el más utilizado ya que toma en cuenta el TNM, grado histológico y estado funcional por ECOG [44].

Tratamiento quirúrgico del cáncer renal

En los pacientes con carcinoma de células renales potencialmente resecable, el estándar de tratamiento es la resección quirúrgica. Ya que la cirugía suele ser curativa en la mayoría de los pacientes que no presentan metástasis al diagnóstico.

Las indicaciones de nefrectomía de los diferentes grupos internacionales [30, 45] son las siguientes:

- Estadio I o II (enfermedad localizada)
- Estadio III, que incluye a pacientes con extensión vascular, tejidos perinéfricos ó con presencia de adenomegalias retroperitoneales.
- En el estadio IV solo se sugiere nefrectomía de forma secundaria en caso de sintomatología asociada a la tumoración o en pacientes con enfermedad residual posterior a una respuesta casi total con tratamiento sistémico
- Pacientes con extensión directa a glándula suprarrenal ipsilateral, si no existe evidencia de enfermedad metastásica

Existen diferentes tipos de nefrectomía (total, parcial o conservadora de neuronas) las cuales se utilizan según la extensión de la enfermedad y características del paciente (edad y comorbilidades). La cirugía también se puede llevar a cabo por un abordaje convencional o por un abordaje de mínima invasión. La nefrectomía total se considera un factor de riesgo independiente para el deterioro de la función renal. En un estudio de 662 pacientes con cáncer renal se reportó que solo el 35% de los pacientes sometidos a nefrectomía total preservaban una filtración glomerular estimada >60 ml/min/1.73m² a los tres años de seguimiento [46]. Motivo por el cual en pacientes seleccionados se prefiere la nefrectomía conservadora de nefronas. Este procedimiento se asocia a una mejor preservación de la función renal, ya que aproximadamente el 70% conservan una filtración glomerular estimada >60 ml/min/1.73m² a los 5 años de seguimiento [47,48].

Tratamiento con Paracetamol para el control post quirúrgico

La presencia de dolor es común posterior a un procedimiento quirúrgico y múltiples fármacos son utilizados de forma rutinaria para controlarlo. Por lo que el uso de paracetamol en estos pacientes ha sido explorado en múltiples estudios. En una revisión sistemática publicada en el año 2016 en la cual se incluyeron 75 estudios que comprendían a 7200 pacientes con dolor moderado a severo post quirúrgico. El uso de una dosis de paracetamol intravenoso se asocio con un adecuado control del dolor por 4 horas en el 36% de los pacientes. Mientras que el uso de placebo solo logro control del dolor por 4 horas en el 16%. Al comparar el paracetamol con otros analgésicos como AINEs o morfina, no se encontraron diferencias significativas en efectividad [49].

La adición de paracetamol al manejo analgésico con morfina en pacientes que fueron sometidos a una cirugía mayor, demostró una disminución significativa del uso de opioides en el post operatorio [50]. De igual forma la combinación de paracetamol con AINEs ha mostrado una disminución importante en el uso de opioides en el paciente post quirúrgico, en comparación con el uso de cualquiera de estos agentes de forma individual [51].

El uso de paracetamol vía oral ha mostrado una efectividad similar a la presentación por vía intravenosa en el manejo del control del dolor post quirúrgico [52]. El costo del paracetamol intravenoso es mayor que la presentación oral. Sin embargo, el uso intravenoso se ha asociado a una menor estancia intrahospitalaria y menores costos hospitalarios en comparación con el uso vía oral [53].

En un estudio en 10179 pacientes con cancer renal sometidos a nefrectomía el uso de paracetamol para el control del dolor posterior al procedimiento se asocio con una disminución en los días de estancia intrahospitalaria en un 24% así como una disminución en el costo de la hospitalización [54]. De igual forma en este subgrupo de pacientes el uso de este medicamento podría ser benéfico debido a la baja probabilidad de presentar falla renal asociada a la ingesta de este fármaco [55].

METODOLOGIA

Planteamiento del problema y justificación

El paracetamol es un fármaco que debido a sus propiedades analgésicas y antipiréticas es utilizado de forma frecuente a nivel mundial. Por lo que su uso para el control del dolor post quirúrgico se ha convertido en una practica común. Existen estudios que han demostrado su utilidad y seguridad en los pacientes nefrectomizados, al mantener un buen control analgésico sin afectar la función renal. Inclusive existe evidencia que sugiere que el uso de paracetamol en estos pacientes pudiera disminuir el tiempo de estancia intrahospitalaria posterior al evento quirúrgico.

Los pacientes con cancer renal generalmente son sometidos a nefrectomias totales o parciales como parte de su abordaje ó tratamiento. Por lo que es importante determinar sí existe un beneficio clínico al prescribir paracetamol a estos pacientes en comparación con el uso de AINES posterior a la nefrectomía.

Hipótesis

En pacientes con cancer renal sometidos a nefrectomía total o parcial el uso de paracetamol posterior a la cirugía se verá asociado a un control del dolor similar que cualquier tipo de AINEs, pero con una mejor preservación de la función renal.

Objetivos

El objetivo primario de este estudio es determinar si el uso de paracetamol en pacientes con cancer renal sometidos a nefrectomía (parcial o total) es superior al uso de AINEs respecto a la preservación de la función renal.

Como objetivos secundarios se buscará determinar la asociación del uso de paracetamol con complicaciones post quirúrgicas (infección del sitio quirúrgico,

complicaciones hemorrágicas, ileo, reintervención, días de estancia intrahospitalaria), control del dolor y uso de opioides.

Métodos

Se planteó realizar un estudio retrospectivo de tipo observacional y descriptivo. El protocolo de estudio fue sometido y aprobado por el comité de ética de la fundación clínica Médica Sur. Posterior a lo cual se revisaron expedientes de pacientes mayores de 18 años que fueron sometidos a nefrectomía por cancer renal en Médica Sur entre enero 2006 y enero 2018. De dichos expedientes se obtuvo el historial médico, incluyendo el antecedente de Diabetes Mellitus, hipertensión arterial sistémica y enfermedad renal crónica.

Se excluyeron los pacientes que presentaban una depuración de creatinina <50 ml/min, elevación de bilirrubinas o transaminasas (>1.5 veces el límite superior normal), alergia o contraindicaciones absolutas para la ingesta de paracetamol. El muestreo se llevo a cabo de forma no probabilística a conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

Para el análisis estadístico se agruparon las variables continuas en media, medianas y desviaciones estándar. Las variables categóricas se agruparon en proporciones con un intervalo de confianza del 95%. Se utilizó la prueba de T de Student para el análisis descriptivo inferencial. La significancia estadística entre las variables categóricas se determino por medio de la prueba de chi cuadrada. Para el análisis de regresión logística se tomaron en cuenta los resultados con significancia estadística y resultados limítrofes ($p < 0.1$). Los días de estancia intrahospitalaria fueron analizados por le método de Kaplan-Meier y los subgrupos fueron comparados con la prueba de Breslow. La significancia estadística fue determinada como una $p \leq 0.05$ en una prueba de dos colas. El análisis de datos se llevo a cabo con el software estadístico SPSS (version 25.0; SPSS, Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

Población

Se identificaron a 100 pacientes que fueron sometidos a nefrectomía por cancer renal entre enero 2006 y enero 2018. El 87% de los casos correspondían a carcinoma renal de células claras y el 7% a carcinoma renal de tipo papilar. En cuanto al género 75% eran hombres y 25% eran mujeres. La edad promedio de la población fue de 57.4 +/- 11.4 años. Solo el 2% de los pacientes presentaban un EGOG mayor a 1. Aproximadamente la mitad de la población (55%) contaba con antecedente de tabaquismo, 20% padecía diabetes y 33% hipertensión arterial sistémica. Solo 5 pacientes contaban con diagnostico previo de enfermedad renal crónica. Respecto al abordaje quirúrgico el 14% fue sometido a cirugía preservadora de nefronas y solo 7% tuvieron un abordaje laparoscópica. (Tabla 3)

Desenlaces

El control analgésico posterior al procedimiento fue adecuado en el 91% de los pacientes y el tiempo promedio de hospitalización fue de 4.6 días. Respecto al desenlace primario no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el desarrollo de falla renal aguda entre los pacientes que recibieron manejo con paracetamol en relación a los que fueron tratados con AINEs (8.2% vs 15.2%). Los dos grupos tampoco presentaron diferencias significativas respecto a complicaciones quirúrgicas (21% vs 17.9%), complicaciones por sangrado (6.5% vs 9.7%) ó infección del sitio quirúrgico (8% vs 10.3%). (Tabla 4)

Como parte de los desenlaces secundarios se evaluó la relación entre el uso de opioides y las complicaciones perioperatorias. Sin encontrar diferencias significativas entres los pacientes que recibieron opioides y los que no (20% vs 22%). Tampoco se observaron diferencias con significado estadístico respecto al desarrollo de lesión renal aguda (12.2% vs 0%), complicaciones por sangrado (8.9% vs 10%) e infección del sitios quirúrgico (6.7% vs 0%). Sin embargo, sí se observo una tenencia positiva al

desarrollo de lesión renal e infección de sitio quirúrgico en los pacientes que utilizaron opioides. (Tabla 5)

En general 20 pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas, siendo las complicaciones por sangrado (9%), infección de sitios quirúrgico (6%) y falla renal aguda (6%) las más frecuentes.

Días de hospitalización

No se encontró una diferencia en los días de estancia intrahospitalaria entre los pacientes que fueron tratados con paracetamol y los que fueron tratados con AINEs (media de días en ambos grupos: 4 días $p=0.32$). (Figura 1)

Los pacientes que recibieron de forma simultánea paracetamol y AINEs tampoco presentaron diferencia en días de hospitalización respecto a los que no fueron tratados con dicha combinación ($p=0.49$). (Figura 2)

Por último, en pacientes que recibieron opioides sí se encontró una diferencia significativa entre los días de hospitalización en relación a los que no fueron sometidos a estos fármacos (4 vs 3 días, $p=0.03$). (Figura 3)

DISCUSIÓN

El cancer renal presenta una incidencia 403,000 casos nuevos y aproximadamente 175,000 defunciones al año a nivel mundial. El tratamiento de este tipo de cancer en estadios localizados se basa en la nefrectomía como intento curativo. Sin embargo, la nefrectomía tanto total como parcial se considera un factor de riesgo independiente para la falla renal crónica [48].

Estos pacientes también son susceptibles a presentar falla renal aguda postoperatoria, lo que se asocia a desenlaces adversos como aumento de la estancia hospitalaria, complicaciones post operatorias, costos de hospitalización y mortalidad [56]. Un estudio retrospectivo publicado en el año 2011 que incluyó a 519 pacientes con función renal normal que fueron sometidos a nefrectomía unilateral por una tumoración renal, demostró que los pacientes que presentan falla renal aguda post operatoria tienen 4.2 veces mas riesgo de padecer falla renal crónica a un año del procedimiento. Denotando la importancia de la prevención de falla renal aguda en este contexto [57].

Otro factor importante a considerar es que el cancer renal suele ocurrir en la sexta a octava década de la vida, con una edad promedio al diagnóstico de 64 años. Lo cual también podría tener implicaciones en el pronóstico de la función renal. En el año 2011 se publico un articulo en el cual se evaluó el deterioro de la función renal posterior a nefrectomía por cancer renal en mayores de 65 años. Encontrando que el grupo de pacientes mayores a 65 años presentaban una TFG preoperatoria de 69.2 mL/min y una TFG postoperatoria de 47.4 mL/min, calculando un deterioro promedio de 21.8 mL/min. De igual forma el grupo de mayores de 65 años presentó un mayor numero de pacientes con TFG < 45 y <30 mL/min posterior al procedimiento en relación a los pacientes menores de 65 años [58]. Lo que muestra que los pacientes de mayor edad presentan un deterioro de la función renal mas prominente posterior a la nefrectomía.

Existen diferencias en los desenlaces renales según el procedimiento realizado, presentando menor riesgo de deterioro de la función renal en los pacientes sometidos a

nefrectomía parcial o preservadora de nefronas. Esto se vio ejemplificado en un estudio de 2110 pacientes sometidos a nefrectomía total o parcial por cáncer renal. En el análisis multivariado de los resultados se obtuvo un cociente de riesgo (HR) de 4.98 y 9.28 para la nueva aparición una tasa de filtrado glomerular ≤ 60 mL/min/1.73 m² y ≤ 45 mL/min/1.73 m² respectivamente, en los pacientes sometidos a nefrectomía total en relación a los que fueron sometidos a nefrectomía parcial [47]. Sin embargo, los pacientes a quienes se les practica nefrectomía parcial siguen teniendo un riesgo mayor de deterioro de la función renal que la población general.

Por todo lo anteriormente expuesto determinar los factores del manejo intrahospitalario que aumentan o disminuyen la probabilidad de la falla renal aguda o crónica es de vital importancia para estos pacientes. En el momento post quirúrgico la mayoría presentarán dolor y el uso de analgésicos se ha vuelto una práctica rutinaria. Sin embargo, existen pocos estudios que hayan estudiado los diferentes fármacos posterior a la nefrectomía.

Los AINEs debido a su mecanismo de acción, al disminuir la síntesis de prostaglandinas y por lo tanto afectar la autorregulación vascular a nivel del riñón, históricamente han sido relacionados con deterioro de la función renal. Inclusive están contraindicados en pacientes con TFG <30 mL/min/1.73m². Sin embargo, solo el 1-5% de los pacientes expuestos a estos fármacos presentan eventos renales adversos [59]. Motivo por el cual en el año 2018 se publicó una revisión sistemática del efecto de los AINEs en la función renal post quirúrgica. Encontrando resultados poco concluyentes respecto a su relación con lesión renal aguda, necesidad de terapia de sustitución renal, muerte o aumento de los días de estancia intrahospitalaria [60]. En el contexto de pacientes nefrectomizados los resultados son igual de controversiales [61-62].

En contraste con el uso de los AINEs el paracetamol es considerado un fármaco que tiene poca relación con el deterioro de la función renal y es seguro su uso en pacientes con disminución de la tasa de filtrado glomerular. Inclusive su uso se ha asociado a

disminución de estancia intrahospitalaria y disminución de costos hospitalarios en pacientes nefrectomizados [54-55]

En nuestro estudio la población seleccionada presentaba características similares a las reportadas en la literatura respecto a subtipos histológicos, predominio de género y edad al diagnóstico. Como factores de riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica la quinta parte presentaba Diabetes Mellitus y la tercera parte presentaba hipertensión. Mientras solo 5 pacientes presentaban una función alterada previo al procedimiento quirúrgico. Destaca que solo 14 pacientes fueron sometidos a una cirugía preservadora de nefronas.

Al comparar los desenlaces en función renal según el tratamiento analgésico posterior a la nefrectomía no se encontraron diferencias entre el Paracetamol y los AINEs. De igual forma no se encontró diferencia entre estos fármacos y los desenlaces secundarios. Algo que podría ser explicado por el tamaño de muestra, tiempo de seguimiento y el diseño retrospectivo del estudio.

Dentro de los resultados exploratorios destaca que el uso de opioides en el manejo analgésico mostró una tendencia a aumentar el deterioro de la función renal e infecciones post quirúrgicas. Así como un aumento significativo de días de estancia intrahospitalaria en estos pacientes. Por lo que se considera importante realizar más estudios para determinar si en realidad el uso de opioides se relaciona a un mayor número de complicaciones post quirúrgicas.

A pesar de sus limitaciones, este es uno de los pocos estudios que han abordado las implicaciones de los fármacos analgésicos en estos pacientes. En nuestro país el carcinoma de células renales tiene incidencia anual aproximada de 4,500 casos. Siendo la gran mayoría de estos casos sometidos a nefrectomía. Por lo que es necesario seguir realizando estudios complementarios sobre este tema con el objetivo de disminuir la tasa de falla renal aguda en el post operatorio y la falla renal crónica a largo plazo.

CONCLUSIÓN

En este grupo de pacientes el uso de paracetamol o AINEs no mostró diferencia respecto al deterioro de la función renal posterior a la nefrectomía. No se encontró significancia estadística respecto a complicaciones post operatorias o días de estancia intrahospitalaria entre ambos grupos. Sin embargo, parece existir una tendencia al aumento de complicaciones perioperatorias en los pacientes que fueron tratados con opioides. Se necesitan mas estudios para corroborar estos resultados y analizar las implicaciones pronósticas del uso de opioides en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2018. Globocan Cancer Fact Sheets: Kidney Cancer 2018 [10/07/2019]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019;69(1):7–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Reprint of: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015;51(9):1201–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
4. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*. 2008;101(8):949–58.
5. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet* [Internet]. 2016 Feb;387(10021):894–906. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361500046X>
6. Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni JF. Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am J Epidemiol*. 1998;148(5):424–30.
7. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(3):458–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.042>

8. Theis RP, Dolwick Grieb SM, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: A population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2008;8:1–11.
9. Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Sega R. Hypertension, Antihypertensive Therapy and Renal-Cell Cancer: A Meta-Analysis. *Curr Drug Saf*. 2008;2(2):125–33.
10. Hidayat K, Du X, Zou SY, Shi BM. Blood pressure and kidney cancer risk: Meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2017;35(7):1333–44.
11. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer - A quantitative review. *Br J Cancer*. 2001;85(7):984–90.
12. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008;168(3):268–77.
13. McLaughlin, J., Lipworth, L., Tarone, R. & Blot, W. in *Cancer Epidemiology and Prevention* (eds Schottenfeld, D. & Fraumeni, J. F.) 1087–1100 (Oxford Univ. Press, 2006).
14. Karami S, Daugherty SE, Purdue MP. A prospective study of alcohol consumption and renal cell carcinoma risk. *Int J Cancer*. 2015;137(1):238–42.
15. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: Results of a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2235–44.
16. Haas NB, Nathanson KL. Hereditary Kidney Cancer Syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2014;21(1):81–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2013.10.001>

17. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, Signoretti S, Fall K, Adami HO. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3737–41.
18. Nickerson ML, Jaeger E, Shi Y, Durocher JA, Mahurkar S, Zaridze D, et al. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clin Cancer Res*. 2008;14(15):4726–34.
19. Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2017 Dec 9;3(1):17009. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2017.9>
20. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, et al. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2013;45(8):860–7.
21. Hakimi AA, Pham CG, Hsieh JJ. A clear picture of renal cell carcinoma. *Nat Genet [Internet]*. 2013;45(8):849–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2708>
22. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, Zhrebker L, Pavía-Jiménez A, Rathmell WK, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol [Internet]*. 2013 Feb;14(2):159–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204512705843>
23. Hakimi AA, Chen YB, Wren J, Gonen M, Abdel-Wahab O, Heguy A, et al. Clinical and pathologic impact of select chromatin-modulating tumor suppressors in clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;63(5):848–54.
24. Xu J, Pham CG, Albanese SK, Dong Y, Oyama T, Lee CH, et al. Mechanistically distinct cancer-associated mTOR activation clusters predict sensitivity to rapamycin. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3526–40.

25. Skinner DG. Diagnosis and management of renal calculi. *Tex Med* [Internet]. 1974;70(11):88–95.
26. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson G V. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: Results of population-based study of 701 patients. *Urology*. 2005;66(6): 1186–91.
27. Aldaabil R, Peereboom D. Paraneoplastic Syndromes in Renal Cell Carcinoma. In: *Renal Cell Carcinoma*. Humana Press, Totowa, NJ; 2000. p. 135–45.
28. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racioppi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int*. 2009;83(1):1–11.
29. Hegemann M, Kroeger N, Stenzl A, Bedke J. Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma. *World J Urol* [Internet]. 2018;36(6):849–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2215-9>
30. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer Version 1.2020 — June 7, 2019 [NCCN.org](https://www.nccn.org)
31. Israel GM, Bosniak MA. How I Do It: Evaluating Renal Masses. *Radiology*. 2005;236(2):441–50.
32. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current Concepts in the Diagnosis and Management of Renal Cell Carcinoma: Role of Multidetector CT and Three-dimensional CT. *RadioGraphics* [Internet]. 2001 Oct;21(suppl_1):S237–54.
33. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging* 1991;32:69-118.

34. Volpe A, Finelli A, Gill IS, Jewett MAS, Martignoni G, Polascik TJ, et al. Rationale for percutaneous biopsy and histologic characterisation of renal tumours. *Eur Urol*. 2012;62(3):491–504.
35. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The Value of Preoperative Needle Core Biopsy for Diagnosing Benign Lesions Among Small, Incidentally Detected Renal Masses. *J Urol*. 2008;180(4):1257–61.
36. Rini BI, McKiernan JM, Chang SS, et al. Kidney. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.739
37. Faisal K, Hospital S, Arabia S, Linda L, Zealand N. The Heidelberg classification of renal cell tumours - Kovacs - 1999 - The Journal of Pathology - Wiley Online Library. OnlinelibraryWileyCom [Internet]. 1997;133(January):131–3.
38. JR S, Delahunt B, JN E, Egevad L, JI E, Grignon D, et al. - The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification. *Fam Cancer*. 2014;13(1): 45–56.
39. Hes O, Compérat EM, Rioux-Leclercq N, Kuroda N. The 2012 ISUP Vancouver and 2016 WHO classification of adult renal tumors: Changes for common renal tumors. *Diagnostic Histopathol*. 2016;22(2):41–6.
40. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(1):93–105.
41. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016;70(1):93–105.

42. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 22;369(8):722–31.
43. Tsui KH, Shvarts O, Smith R, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: A multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* [Internet]. 2000;163(4):1090–5.
44. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, Chao DH, Dorey F, Said JW, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(23):4559–66.
45. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30(5):706–20.
46. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj V, et al. Cortical Tumours : a Retrospective Cohort Study. *Lancet, The*. 2008;7(9):735–40.
47. Maschni J, Inoshima N, Wilke G, Powers M, Frank K, Wang Y, et al. New Chronic Kidney Disease and Overall Survival After Nephrectomy for Small Renal Cortical Tumors. *Urology*. 2016;17(10):1310–4.
48. MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, Omar MI, Lam TBL, Hilvano-Cabungcal AM, et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012;62(6):1097–117.
49. McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain.

Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 May 23;(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007126.pub3>

50. Mcdaid C, Maund E, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery : a systematic review. *Health Technol Assess* (Rockv). 2010;14(17).
51. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: Systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* [Internet]. 2017;118(1):22–31.
52. Jibril F, Sharaby S, Mohamed A, Wilby KJ. Intravenous versus oral acetaminophen for pain: Systematic review of current evidence to support clinical decision-making. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(3):238–47.
53. Hansen RN, Pham AT, Böing EA, Lovelace B, Wan GJ, Thomas DA, et al. Hospitalization costs and resource allocation in cholecystectomy with use of intravenous versus oral acetaminophen. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2018;34(9): 1549–55.
54. Tinay I, Wang Y, Gelpi-Hammerschmidt F, Chung B, Chang S. S&T-36 the Impact of Intravenous Acetaminophen on Outcomes for Patients Undergoing Extirpative Kidney Surgery. *J Urol* [Internet]. 2016;195(4S):e323. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.2865>
55. Hiragi S, Yamada H, Tsukamoto T, Yoshida K, Kondo N, Matsubara T, et al. Acetaminophen administration and the risk of acute kidney injury: A self-controlled case series study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:265–76.
56. Schmid M, Abd-El-Barr AER, Gandaglia G, Sood A, Olugbade K, Ruhotina N, et al. Predictors of 30-day acute kidney injury following radical and partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2014;32(8):1259–66.

57. Cho A, Lee JE, Kwon GY, Huh W, Lee HM, Kim YG, et al. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3496–501.
58. Markic, Dean & Valencic, Maksim & Spanjol, Josip & Materljan, Mauro & Fuckar Cupic, Dora. (2011). Renal function outcomes after nephrectomy for kidney cancer in elderly patients. *Collegium antropologicum*. 35 Suppl 2. 121-4.
59. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* [Internet]. 1999 May 31;106(5B):13S–24S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10390124>
60. Bell S, Rennie T, Marwick CA, Davey P. Effects of peri-operative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative kidney function for adults with normal kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(11).
61. DiBlasio CJ, Snyder ME, Kattan MW, Russo P. Ketorolac: Safe and effective analgesia for the management of renal cortical tumors with partial nephrectomy. *J Urol*. 2004;171(3):1062–5.
62. Takahashi K, Patel AK, Nagai S, Safwan M, Putchakayala KG, Kane WJ, et al. Perioperative ketorolac use: A potential risk factor for renal dysfunction after live-donor nephrectomy. *Ann Transplant*. 2017;22:563–9.

impacto de la terapia analgésica en la función renal en pacientes postnephrectomizados por cancer renal