



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

“ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE ANGINA RENAL MODIFICADO CON NGAL
URINARIO Y LESIÓN RENAL AGUDA SECUNDARIA A TRATAMIENTO CON
CISPLATINO”

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA
JUAN CARLOS DIAZ NUÑEZ

TUTOR
DR. RAFAEL VALDEZ ORTIZ
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA. MARIBEL MERINO LÓPEZ
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. SILVIA PALOMO PIÑÓN
CENTRO MÉDICO SIGLO XXI

RESPONSABLE DE LA UNIDAD
DRA. ERÉNDIRA VILLANUEVA ORTEGA

fzpezluz
Rafael

Ms

[Handwritten mark]

No Bp
[Handwritten signature]

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. ENERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



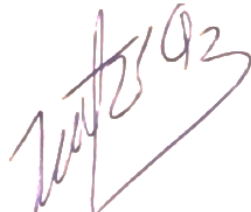
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

COMITÉ TUTORAL



Dr. Rafael Valdez Ortiz
Tutor del Proyecto



Dra. Maribel Merino López
Miembros del Comité Tutorial



Dra. Silvia Palomo Piñón
Miembros del Comité Tutorial

CONTENIDO

- I. INTRODUCCIÓN
- II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- III. JUSTIFICACIÓN
- IV. OBJETIVOS
- V. HIPÓTESIS
- VI. MATERIAL Y MÉTODOS
- VII. RESULTADOS
- VII. DISCUSIÓN
- IX. CONCLUSIONES
- X. REFERENCIAS

I. INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es un síndrome clínico que se caracteriza por la disminución repentina de la función renal excretora que transcurre durante los primeros 7 días posterior a un evento desencadenante; ocasiona acumulación de productos de desecho derivados del metabolismo, desequilibrio de líquidos y electrolitos, además de alteración en la homeostasis en el estado ácido- base (1,2,3). De acuerdo con el grupo de expertos en enfermedad renal para la mejora de resultados globales (KDIGO) se define operacionalmente a la LRA como un aumento en la creatinina sérica mayor o igual 0.3 mg/dl en 48 horas o un incremento de al menos 1.5 veces el valor basal en los primeros 7 días, o bien, disminución en el volumen urinario por 6 horas. Si la LRA persiste por más de 7 días y menos de 3 meses se hace el diagnóstico de enfermedad renal aguda (ERA) (3,4,5). La definición operacional y los estadios de la LRA no han tenido cambios desde su publicación por KDIGO en 2012 (Tabla 1) (3).

Tabla 1. Clasificación de severidad de la LRA por KDIGO

Estadio	Concentración de creatinina sérica (Crs)	Diuresis
1	Incremento Crs basal $\geq 0,3$ mg/dl en 48 horas o aumento del valor basal ≥ 1.5 a 1.9 veces en 7 días	<0.5 ml/kg/h por 6- 12 horas
2	Incremento Crs >2 a 2.9 veces del valor basal	<0.5 ml/kg/h por ≥ 12 horas
3	Incremento Cr basal ≥ 3 veces del valor basal o Crs ≥ 4 mg/dl o con necesidad de TRR.	<0.3 ml/kg/h por 24h o anuria por ≥ 12 horas

Lesión renal aguda y cáncer

La LRA se considera una complicación común del cáncer, la incidencia reportada depende de las definiciones y criterios seleccionados en cada estudio; Christiansen en 2011 publicó una cohorte de población danesa que reunió pacientes con cáncer incidente entre 1999 y 2006, de los 37,267 casos, 25.8% desarrollaron LRA durante el seguimiento, principalmente en cáncer renal, hepático y mieloma múltiple con 44, 33 y 31% respectivamente (6,7). Por otro lado un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes sometidos a tratamiento oncológico en Ontario, reportó una incidencia acumulada general de 9.3% donde las neoplasias malignas con mayor incidencia a 5 años fueron mieloma, cáncer vesical y leucemia (8).

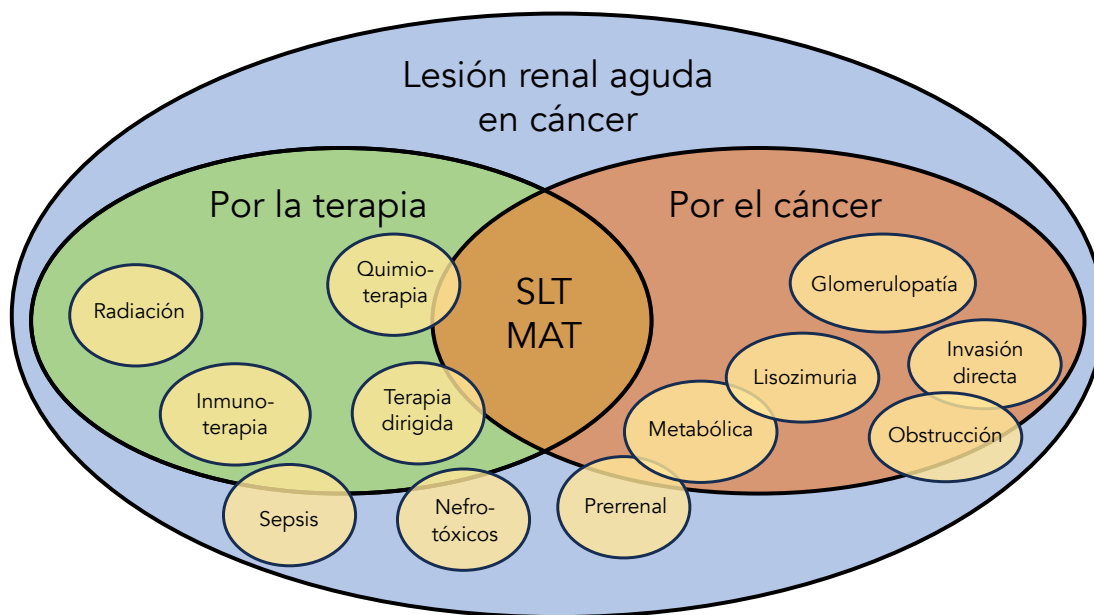
De forma consistente la LRA empobrece el pronóstico del paciente con cáncer, se asocia con alta morbilidad y mortalidad, en el estudio que realizó Lahoti et al. publicado en 2010 donde analizaron a 537 pacientes, encontraron que la mortalidad a 8 semanas del diagnóstico fue de 13.6% en pacientes en la categoría “riesgo” (equivalente a etapa 1 de KDIGO) y de 61.7% en aquellos que requirieron diálisis (etapa 3 de KDIGO), en comparación con 3.8% en aquellos sin evidencia de LRA (9).

Etiología de la LRA asociada a cáncer

Aunque los pacientes con cáncer son susceptibles a todas las causas habituales de LRA, hay una serie de síndromes que ocurren con mayor frecuencia en esta población. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de lesión pueden ser *relacionados al*

paciente como la edad mayor de 65 años, enfermedad renal crónica (ERC) previa, diabetes mellitus, cirrosis, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, uso crónico de nefrotóxicos (inhibidores de bomba de protones, analgésicos y antibióticos); los factores *relacionados con el cáncer* como infiltración directa al parénquima renal, nefrectomía en cáncer renal, neoplasias hematológicas, obstrucción del tracto urinario, microangiopatía trombótica, enfermedades glomerulares paraneoplásicas y por último *factores relacionados al tratamiento* como neutropenia y sepsis, síndrome de lisis tumoral, derivado de la inmunosupresión en trasplante de células madre hematopoyéticas y toxicidad por quimioterapia, entre otras (6,10,11).

Figura 1. Factores asociados a LRA en pacientes con cáncer (traducido y adaptado de Gudsoorkar P, et al. Acute Kidney Injury in Patients With Cancer: A Review of Onconephrology. Adv Chronic Kidney Dis. 2021 ¹¹).



La LRA puede reducir las posibilidades de remisión al alterar las dosis objetivo del medicamento y conducir a toxicidad con la posología estándar. Es una complicación que sistemáticamente conduce a una estancia hospitalaria más prolongada, disminución del estado funcional y de la calidad de vida (12).

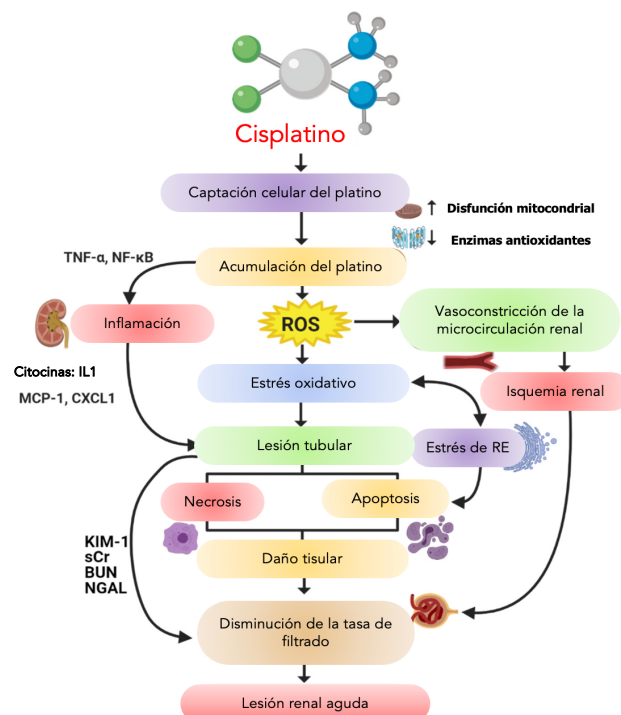
Lesión renal por quimioterapia convencional: Nefrotoxicidad por cisplatino

En términos generales, la LRA asociada a la quimioterapia se puede clasificar de acuerdo al tipo de fármaco involucrado: quimioterapia convencional, terapias dirigidas e inmunoterapias. La LRA se produce principalmente por lesión tubular aguda, nefritis tubulointersticial (NTI) y una extensa variedad de lesiones glomerulares y vasculares (6,13).

Aún con los avances en el desarrollo de tratamientos novedosos para el cáncer, los fármacos antineoplásicos convencionales como el cisplatino siguen siendo un pilar fundamental de los regímenes contra tumores sólidos, siendo de primera línea en cáncer derivado de células testiculares y ováricas con el que se obtiene una supervivencia mayor de 95% a 5 años (14). El mecanismo de acción más conocido es sobre la síntesis y reparación del ADN, lo que resulta en la detención del ciclo celular, también se ha demostrado que el cisplatino, como la mayoría de los metales, participa en la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), afecta la proteína supresora de tumores p53, induce la apoptosis a través de la interacción del receptor del factor de necrosis tumoral y las caspasas intrínsecas, causa disfunción mitocondrial, además de afectar la señalización del calcio en la célula a través del estrés en el retículo endoplásmico; estos son sólo algunos de los mecanismos mediante los cuales ejerce sus efectos antineoplásicos

(15,16). Desde la aprobación del cisplatino por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 1978, se ha limitado su uso por su principal efecto secundario: la toxicidad renal (17). El cisplatino se une lentamente a proteínas, se transporta a las células tubulares principalmente por el transportador de cationes orgánicos tipo 2 (OCT 2) y el transportador de cobre tipo 1 (CRT 1) donde se acumula activamente, una vez dentro de las células, los átomos de cloruro del cisplatino se vuelven lábiles y son reemplazados por moléculas de agua para formar posteriormente especies electrofílicas hidratadas que se dirigen al ADN, ARN y proteínas mitocondriales, ello deriva en una serie de procesos bioquímicos y celulares que conducen a estrés oxidativo, inflamación, peroxidación de lípidos y daño de organelos esenciales lo que finalmente resulta en la activación de vías apoptóticas (10,18,19). **(Figura 2)**

Figura 2. Fisiopatología de la toxicidad renal por cisplatino, adaptado de McSweeney KR, et al. Mechanisms of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury: Pathological Mechanisms, Pharmacological Interventions, and Genetic Mitigations. *Cancers*. 2021; 13(7):1572. ¹⁹



El cisplatino lesiona principalmente el segmento S3 del túbulo proximal, probablemente asociado a la constante hipoxia de dicha porción, lo que provoca una disminución de la tasa de filtrado glomerular, es decir, lesión renal aguda inducida por cisplatino (LRA-IC) que ocurre entre 20 a 40% de los pacientes sometidos a tratamiento, sin embargo, la manifestación renal más común es la hipomagnesemia, cuya incidencia se estima entre el 40 y 100% de acuerdo a cohortes retrospectivas, otras manifestaciones son síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal distal, defecto de la concentración renal y microangiopatía trombótica (10, 19, 20).

Los pacientes con toxicidad renal mediada por cisplatino no necesitan una biopsia renal de rutina a menos que la situación clínica lo exija. De acuerdo a la fisiopatología, se espera que el mayor daño se observe en el compartimento túbulo-intersticial con atrofia tubular y fibrosis intersticial con relativa preservación glomerular, lo que se ha confirmado en estudios postmortem (21).

El riesgo de LRA se incrementa cuando se administran dosis más altas de cisplatino (generalmente mayor de 50 mg/m²), también cuando existe exposición previa a platinos y en daño renal preexistente (18,19). Otros factores potencialmente asociados con mayor riesgo de toxicidad incluyen edad mayor de 60 años, sexo femenino, tabaquismo, hipoalbuminemia, antecedentes de hipertensión y coadministración de otros nefrotóxicos (18,22).

Diagnóstico temprano por biomarcadores de la LRA- IC

Una de las razones por las que no existe un tratamiento oportuno para la LRA IC es que la prueba diagnóstica actual se basa en la creatinina sérica (Cr_s), que se incrementa 48 a 72 horas después de la lesión, lo que limita la identificación temprana y las intervenciones para mitigarla. Existen nuevos biomarcadores urinarios que se han asociado a daño tubular agudo en ausencia de cambios significativos en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) o en la Cr_s. (18,23,24). La LRA- IC es un modelo útil para evaluar los biomarcadores en daño renal, porque se conoce el momento, mecanismo y la dosis de nefrotóxico (25).

En este sentido la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y la molécula de lesión renal 1 (KIM-1) se regulan al alza y se liberan en los túbulos renales con LRA isquémica y tóxica; la NGAL es una proteína de 25 kD implicada en la lesión y reparación de las células tubulares, también participa en el transporte de hierro y se expresa en los túbulos proximales y distales (24,26,27), sin embargo, no es específica de riñón, la expresión de NGAL se induce notablemente en los epitelios lesionados, por ejemplo, las concentraciones de NGAL están elevadas en el suero de pacientes con infecciones bacterianas agudas, el esputo de sujetos con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el líquido bronquial del pulmón enfisematoso (25,28) y KIM-1 es una proteína transmembrana del túbulo proximal implicada en la regeneración celular y la eliminación de cuerpos apoptóticos, ambos han sido validados para el diagnóstico temprano de LRA en adultos y niños en varias poblaciones sin cáncer, pero existen pocos estudios sobre éstos biomarcadores en adultos que reciben quimioterapia convencional (29). En nuestro

medio, el costo para determinar KIM-1 no permite que esté disponible rutinariamente en la clínica.

Desde la primera descripción de NGAL urinario (NGALu) como marcador de LRA- IC por Mishra en 2004 (25), ha incrementado el interés por esta molécula y su comportamiento asociado a nefrotoxicidad, por ejemplo, se ha demostrado que hay una importante elevación dependiente del tiempo en las concentraciones urinarias después de 12 a 72 horas de tratamiento con cisplatino y que precede en gran medida a las elevaciones de la Crs, con un área bajo la curva alrededor de 0.8 a 0.87, que en modelos de regresión ha mostrado un OR de hasta 8.3 para el desenlace de nefrotoxicidad (29,30). En un ensayo clínico con fines de nefroprotección ante la infusión de cisplatino, se cuantificó NGALu de forma seriada, determinando que el incremento mayor de 1.5 veces sobre el valor basal desde el día 1 precedió a un aumento modesto en la CrS el día 3, antes de un aumento máximo de la Crs en el día 7, con mejor capacidad predictiva que cistatina C y albúmina urinaria (31).

En un estudio de casos y controles se encontró que ninguna de las características clínicas y de laboratorio basales, incluidos los niveles de NGALu pre- tratamiento, podrían permitir identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar LRA- IC, sin embargo, los niveles de NGALu aumentaron significativamente respecto al valor inicial en las primeras 24 horas post tratamiento ($1767 \pm 392,4 \%$, $p < 0,005$), en aquellos pacientes que desarrollaron LRA, mientras que los niveles de creatinina sérica cambiaron significativamente solo el día 7, lo que habla de su capacidad predictiva, por lo tanto, la

evaluación temprana de NGALu podría permitir el establecimiento temprano de medidas terapéuticas para prevenir la LRA después de la infusión de cisplatino (26,29).

En un estudio reciente publicado por McMahon se cuantificó NGALu en pacientes sometidos a 4 ciclos de quimioterapia, encontró que las concentraciones de biomarcador fueron más altas y con mejor capacidad de discriminación en infusiones tardías de cisplatino (ciclo 3 y 4) versus infusiones tempranas (ciclo 1 y 2) (24).

Hoy en día no existe consenso en que momento es más útil medir NGAL y no existen herramientas que permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar LRA-IC utilizando biomarcadores urinarios.

Índice de angina renal

Además de los biomarcadores séricos y urinarios para la detección temprana de LRA Goldstein y Basu propusieron el *índice de angina renal* (IAR), un sistema de puntuación para estratificar el riesgo de LRA en pacientes pediátricos críticamente enfermos, este sistema se formuló con base a dos variables, los *niveles de riesgo* de LRA (procedimientos o comorbilidades) y *evidencia de lesión renal* (por aumento de creatinina sérica, oliguria y/o sobrecarga de líquidos) los puntajes de ambas variables se multiplicaron para obtener el IAR, el cual demostró capacidad de predecir LRA cuando se obtiene una puntuación ≥ 8 y mostró un valor predictivo negativo cercano al 97% (32, 33, 34) El IAR se ha modificado para aplicarse en población adulta crítica y no crítica hospitalizada (IARm), validándose

como una herramienta factible para la estratificación del riesgo de LRA en pacientes adultos incluso con un valor mayor o igual a 6 (35, 36, 37).

En un metanálisis donde se incluyeron un total de 10 estudios entre 2010 y 2020 con un total de 11 026 pacientes críticos la capacidad predictiva del IAR tuvo una sensibilidad combinada del 79%, una especificidad del 73% y un valor predictivo negativo del 94%, tuvo un OR para el desenlace de LRA de 10.45 (IC 95%: 2,06–9,87) y 4,51 para mortalidad con $IAR \geq 8$ (IC del 95%: 2.06-9.87) en comparación con los pacientes con $IAR < 8$ ($p < 0.001$), incluso después de ser ajustado por variables como edad, severidad de la enfermedad, días de estancia hospitalaria y uso de vasopresores (34, 37), cabe mencionar que ningún estudio, incluyó pacientes con cáncer.

Cuando el IAR se complementó con NGAL mejoró el rendimiento predictivo con una AUC de 0.88 y pudo asociarse a un OR para LRA de 24 (IC del 95%: 13–46) con una sensibilidad de 0.76 y especificidad de 0.89 (34,36,38).

En la actualidad la evidencia apunta a NGAL y KIM 1 como los biomarcadores tempranos con mejor perfil para la LRA- IC en pacientes sometidos a cisplatino, mientras que otros biomarcadores como elastasa 2 (Ela-2), la metaloproteinasa de matriz -8 (MMP-8) y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP- 1) continúan en estudio y no son de fácil acceso en nuestro medio (29).

Por el momento la combinación del IAR modificado y NGAL urinario no ha sido explorada en población oncológica sometida a quimioterapia convencional basada en cisplatino y se desconoce si existe asociación entre la elevación de este índice y la incidencia de eventos toxicidad renal.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LRA es una complicación frecuente del cáncer y su tratamiento, se asocia con un alto costo en la atención médica, una estancia hospitalaria prolongada, además de un incremento en la morbilidad y mortalidad general. La LRA – IC se presenta entre 20 a 40% de los pacientes, su aparición complica la evolución, limita el tratamiento oncológico y disminuye la posibilidad de remisión; actualmente el diagnóstico de LRA se determina por el incremento en la creatinina sérica, la cual no es útil para la identificación temprana ya que incrementa sus concentraciones hasta 72 horas después de iniciado el daño. Existen herramientas como el IAR modificado y NGAL urinario que se han asociado a la presencia de LRA severa y persistente, sin embargo, por el momento no se ha explorado si el IAR modificado en conjunto con NGAL urinario se asocian a incremento en la incidencia de LRA en pacientes sometidos a tratamiento con cisplatino.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre el índice de angina renal modificado y NGAL urinario con la presencia de lesión renal aguda secundaria a tratamiento con cisplatino?

III. JUSTIFICACIÓN

Debido a las complicaciones derivadas del desarrollo de LRA en los pacientes con cáncer, es indispensable contar con datos propios sobre la incidencia de daño renal agudo (LRA / ERA) y contar con herramientas que estratifiquen el riesgo de presentarlo.

El incremento en el IAR modificado y NGAL urinario se han asociado a peores desenlaces clínicos como lesión renal aguda persistente y mayor mortalidad en población no oncológica, la combinación del IAR y NGAL no ha sido explorada en población oncológica en tratamiento con cisplatino, en este sentido, estas dos herramientas podrían identificar a los pacientes con alto riesgo que ameriten mayor vigilancia de la función renal e intervenciones tempranas.

IV. OBJETIVOS

General

Determinar la asociación entre el índice de angina renal modificado y NGAL urinario con la presencia de lesión renal aguda, en pacientes sometidos a tratamiento con cisplatino, en el departamento de Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Específicos

- Determinar la incidencia de lesión renal aguda y enfermedad renal aguda en pacientes con neoplasias de células germinales en tratamiento con cisplatino.
- Evaluar el comportamiento de la concentración de NGALu y TFGe en pacientes con neoplasias germinales previo y post- tratamiento.
- Describir los factores riesgo asociados al desarrollo de daño renal agudo en pacientes expuestos a cisplatino.
- Determinar si existe correlación entre NGAL urinario e índice de angina renal modificado con las variables que estiman función renal.

V. HIPÓTESIS

Si, los pacientes que se someten a tratamiento con cisplatino incrementan biomarcadores urinarios de forma temprana, entonces los pacientes que presenten NGAL urinario ≥ 1.5 veces sobre el basal y un índice de angina renal modificado ≥ 6 tendrán al menos un OR de 4 veces más de presentar lesión renal aguda secundaria al tratamiento con cisplatino, en comparación con pacientes con biomarcador e índice de angina renal no incrementados.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio

Estudio prospectivo, analítico, prolectivo y observacional de un solo centro.

Características de la población y tamaño de la muestra

Pacientes hospitalizados para administración de esquema quimioterapéutico a base de cisplatino como primera línea de tratamiento de tumores de células germinales (seminomas estadio IIA, IIB, IIC y no seminomas estadio IB, IS, IIA, IIB y IIC) en el departamento de Oncología del Hospital General de México.

El tamaño de muestra se determinó para una regresión logística por el método descrito por Demidenko (39) perteneciente a la familia de los test z, a una cola, error alfa de 5% con un poder estadístico del 90% y considerando que se ha descrito un OR de 8.3 para NGAL urinario y 10.4 para IAR respecto al desenlace LRA (30,34) se optó por un OR de 4, con un tamaño total de muestra mínima de 38 pacientes. El programa que se utilizó para esta estimación fue GPower versión 3.1.9.6. Considerando las posibles pérdidas al seguimiento se agregaron 20% a la muestra con un total de 58 pacientes a incluir.

Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años.
- Con diagnóstico de neoplasia de células germinales que reciban tratamiento con cisplatino como esquema de primera línea en el tercer y/o cuarto ciclo.

Criterios de exclusión

- Con sustitución de la función renal con hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Antecedente de trasplante renal.
- Uropatía obstructiva severa (ectasia renal grado III y IV detectada por ultrasonido o tomografía)
- Embarazo o puerperio.

- Cáncer renal.
- Infección probable o confirmada.

Criterios de eliminación

- Que no completen el periodo de seguimiento.
- Que revoquen el consentimiento informado.

Desenlaces primarios

- Lesión renal aguda definida por KDIGO.
- Enfermedad renal aguda definida por ADQI.

Variables principales

Las definiciones de las variables y sus indicadores se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Variables principales e indicadores

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Atributos	Tipo de variable	Indicador
VARIABLES INDEPENDIENTES					
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer	Lo reportado por interrogatorio directo y exploración física.	- Masculino - Femenino	Cualitativa nominal	Frecuencias absolutas
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Lo reportado por interrogatorio directo.	-Años	Cuantitativa discreta	Media (DE) o mediana (min-máx)
Tipo de cáncer	Variedad histológica del tumor germinal	Variedad histológica en reporte de patología.	-Seminoma -No Seminoma	Cualitativa nominal	Frecuencias absolutas

Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia persistente, con daño a múltiples órganos	Pacientes con diagnóstico previo dado por facultativo por criterios de la ADA.	-Diabetes -No diabetes	Cualitativa nominal	Frecuencias absolutas
Enfermedad renal crónica	Alteración estructural y funcional que implique un potencial daño a la salud, con duración por lo menos de 3 meses.	Cumplir con alguno de los siguientes por tres meses o más: -Tasa de filtrado glomerular menor de 60ml/min -Albuminuria >30mg/día -Proteinuria >140mg/día -Estudio de imagen que reporte cambios estructurales crónicos.	- Enfermo renal crónico -No enfermo renal crónico	Cualitativa nominal	Frecuencias absolutas
Presión arterial	La tensión ejercida por la sangre que circula sobre las paredes de los vasos sanguíneos, reportado en mm/Hg.	Cifra reportada por personal médico, medida con baumanómetro OMRON. Evolv HEM-7600. Presión arterial normal: Presión sistólica entre 90-139 y presión diastólica entre 60 y 89 mm/Hg. Hipotensión: presión sistólica < de 90 mm/Hg, presión diastólica <60 mm/Hg o presión arterial media < 60 mm/Hg Hipertensión: Presión sistólica \geq 140 mm/Hg y /o presión diastólica \geq 90 mm/Hg.	-Presión arterial normal -Hipotensión - Hipertensión	Cualitativa ordinal	Frecuencias absolutas
Dosis de cisplatino	Dosis administrada de cisplatino por ciclo, de acuerdo a los esquemas internacionales.	Dosis reportada en mg/m ²	mg/m ²	Cuantitativa continua	Media (DE) o mediana (min-máx)
Creatinina	Sustancia derivada del metabolismo de la creatina y fosfocreatina en el tejido muscular. Producto de desecho. Es filtrada por el riñón.	Cifra reportada por laboratorio.	mg/dl	Cuantitativa continua	Media (DE) o mediana (min-máx)
Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) Urinaria	El NGAL es una proteína asociada a la gelatinasa de neutrófilos humanos las formas monoméricas y heterodiméricas son principalmente producidas por las células epiteliales tubulares. En condiciones estables, las concentraciones de plasma y orina son de alrededor de 20 ng/ml. El marcador se eleva a las	Cifra reportada por laboratorio.	ng/ml	Cuantitativa continua	Media (DE) o mediana (min-máx)

	2-4h de producido el daño renal.				
Días de estancia hospitalaria	Número de días que permanece el paciente hasta el egreso.	Lo reportado por el investigador.	-Días	Cuantitativa continua	Medias, desviaciones estándar
VARIABLES DEPENDIENTES					
Lesión renal aguda (LRA) y enfermedad renal aguda (ERA)	LRA: Síndrome clínico que se caracteriza por la disminución repentina de la función renal que transcurre durante los primeros 7 días posterior a un evento desencadenante. ERA: cuando la LRA persiste desde el día 8 hasta el día 90.	- Incremento de la creatinina sérica \geq 0.3mg/dl en 48 horas -Incremento de la creatinina sérica \geq 1.5 veces la basal en los primeros 7 días de daño. -Volumen urinario $<$ 0.5 ml/kg/ h por 6 horas	- Sí -No	Cualitativa nominal	Frecuencias absolutas
Índice de angina renal modificado	Herramienta basada en la descrita por Goldstein en 2010, validada en cohortes de pacientes críticamente enfermos para predecir lesión renal aguda utilizando el producto de <i>factores de riesgo por daño renal</i> cuantificado por elevación de creatinina, obteniendo un valor numérico. Se propone la modificación realizada por Matsuura en 2018.	Cálculo a partir de: aquellos con hipotensión, 5 puntos; aquellos con \geq 1 comorbilidades (diabetes mellitus, adulto mayor [60 años o más], enfermedad renal crónica o hipertensión) 3 puntos, si no presenta ninguna condición previa 1 punto. La puntuación obtenida se multiplicará por: 1 si no hay cambios en la creatinina a las 48 horas; por 2 puntos si hay incremento \geq 0.1 mg/dl; por 4 puntos si hay incremento \geq 0.3 mg/dl; por 8 puntos si hay incremento \geq 0.4 mg/dl. Todos comparando la creatinina basal respecto a las 48 horas posterior a la administración de cisplatino.	Cuantitativo: Valor de 1 a 40 puntos	Cuantitativa continua	Medias y desviaciones estándar.
Muerte	Es la desaparición permanente de todo signo de vida, certificada dentro de un centro hospitalario	Fallecimiento por cualquier causa durante el seguimiento	-Sí -No	Cualitativa dicotómica.	Frecuencias absolutas

Es importante mencionar que el esquema de primera línea para el tratamiento de tumores germinales en las etapas clínicas anteriormente mencionadas incluye cisplatino, etopósido

y bleomicina, sin embargo, las últimas dos no se han asociado a nefrotoxicidad clínicamente significativa y dado que todos los pacientes habitualmente cursan con el mismo esquema, estos antineoplásicos se consideran variables confusoras observadas (medidas). Las otras variables confusoras son las diversas etiologías de LRA (independientes de cisplatino) como infecciones y obstrucción de la vía urinaria por lo que dentro del protocolo se excluyeron pacientes con infecciones probables o confirmadas y con ectasia renal severa. Las covariables previstas son las comorbilidades como diabetes e hipertensión que podrían afectar la variable respuesta (LRA), en el modelo de regresión logística se ajustó con dichas covariables.

- **Aspectos éticos y de bioseguridad**

Las valoraciones clínicas y bioquímicas fueron las habituales en el seguimiento de los pacientes sometidos a un esquema de quimioterapia convencional, que implican la toma de muestra sanguínea venosa periférica como procedimiento de mayor invasión. El monitoreo de NGAL urinario seriado y creatinina sérica de acuerdo al protocolo representa riesgo mayor al mínimo.

La inclusión de cada paciente se precedió a la explicación detallada y firma del consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HGM con número de registro **DI/22/105B/04/11**. No existen conflictos de interés que declarar en el presente estudio.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva se obtuvieron frecuencias y proporciones de las variables categóricas. Las variables continuas con distribución normal se expresaron en media y desviación estándar (\pm DE), se reportaron valores de medianas con mínimo y máximo (mín-máx) para las variables con distribución no normal.

Se compararon las características clínicas, NGALu basal y variables bioquímicas de los pacientes con y sin LRA. Para las variables categóricas se utilizó chi-cuadrada y prueba exacta de Fisher según corresponda y *t* de student o U de Mann –Whitney de acuerdo a su distribución para las variables cuantitativas.

Se empleó un análisis de ANOVA o Friedman de medidas repetidas para las variables cuantitativas según corresponda a la distribución. Se realizó un análisis de correlación de Pearson y Spearman, según correspondiera para variables IARm, NGAL, parámetros bioquímicos y de funcionamiento renal.

Se realizó un análisis univariado de regresión logística para identificar las variables asociadas al desarrollo de daño renal agudo entre ellas el incremento de NGAL e índice de angina renal modificado, las cuales fueron incluidas a un análisis multivariado. Se consideró un intervalo de confianza del 95% así como un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo. Se empleó el paquete estadístico SPSS versión 25 para el análisis de datos.

Procedimientos realizados

Biomarcador urinario: NGAL

Las muestras urinarias se procesaron en el laboratorio central del Hospital General de México por técnica de ensayo enzimático con reactivo de R&D Systems Urine NGAL®. Todas las muestras fueron procesadas antes de cumplirse 60 minutos de su recolección de acuerdo a las instrucciones del proveedor.

Índice de Angina Renal modificado

Se utilizó la herramienta formulada por Goldstein en 2010, modificada por Matsuura (2018), se calculó a partir del producto del puntaje atribuido a “riesgos” por el dado a “lesión”. Con los siguientes criterios para “riesgos”: aquellos con hipotensión, 5 puntos; con al menos una comorbilidad (diabetes mellitus, obesidad o hipertensión) 3 puntos; si no presenta ninguna condición previa se otorgó 1 punto. Si cumple con más de un ítem se consideró el de mayor puntaje.

El valor obtenido se multiplicó por el de “lesión”: un punto si no hay cambios a las 48 horas en la creatinina o es menor de 0.1 mg/dl; 2 puntos si hay incremento ≥ 0.1 mg/dl; 4 puntos si hay incremento ≥ 0.3 mg/dl y 8 puntos si hay incremento ≥ 0.4 mg/dl. Teniendo un puntaje mínimo de 1 y máximo de 40. Considerando IARm incrementado mayor de 6 puntos.

Figura 3. Índice de Angina Renal modificado, basado en Matsuura 2018 (35)

Daño			Riesgo		
Elevación de creatinina	Puntos	X	Condición	Puntos	= IARm
≤ 0.1 mg/dl	1		Hospitalización	1	
≥ 0.1 mg/dl	2		Comorbilidad (Diabetes, hipertensión, obesidad)	3	
≥ 0.3 mg/dl	4		Hipotensión PAM <60 mmHg	5	
≥ 0.4 mg/dl	8				

Proceso de inclusión y registro de pacientes

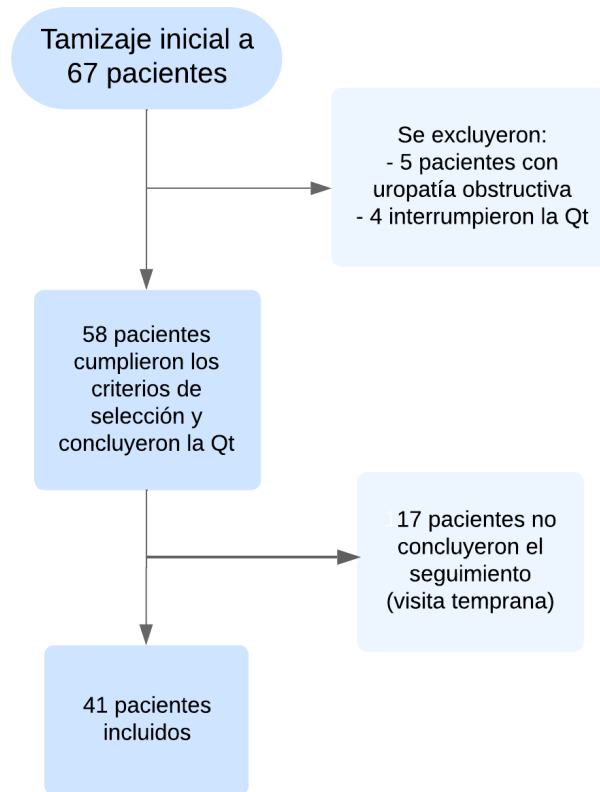
1. Una vez que ingresaba un paciente hospitalizado para administración de quimioterapia convencional basada en cisplatino como parte del tratamiento de primera línea contra neoplasias de células germinales (seminomas estadio IIA, IIB, IIC y no seminomas estadio IB, IS, IIA, IIB y IIC) en el departamento de Oncología se realizaba una lista de cotejo para determinar si que cumplía con los criterios de selección.
2. En caso de que se cumplieran los criterios fueron invitados a participar en el estudio, explicando de forma detallada la utilidad, características y periodo de seguimiento del estudio. Una vez otorgado el consentimiento se realizó una historia clínica dirigida, obteniendo datos demográficos, clínicos y exploración física relevante; del expediente se recabaron los parámetros de creatinina y urea inicial, con la primera se determinó la TFGe basal.
3. También durante la primera entrevista se tomó una muestra urinaria para determinación de NGAL basal (pre-infusión de cisplatino).

4. El ciclo de quimioterapia basado en cisplatino prescrito por el equipo de oncología consistió en 5 días con dosis de 20 mg/m² de SCT cada día; a las 24 horas de terminado el primer día de infusión de cisplatino se obtuvo una nueva determinación de NGALu (tiempo 1; T1).
5. A las 48 horas de terminado el primer día de infusión de cisplatino se obtuvieron muestras sanguíneas para una nueva determinación de parámetros bioquímicos, con dichos resultados se calculó el IARm (IARm 48h).
6. El seguimiento consistió en dos etapas, la consulta temprana, donde el paciente acudió al centro a los 7 días de haber concluido la quimioterapia donde se tomaron muestras sanguínea y urinaria para determinar variables bioquímicas, calcular TFGe e IARm (IARm 7 días) y se registraron el desenlace de LRA. La consulta tardía se otorgó a las 4 semanas de haber concluido el ciclo de quimioterapia, en ella se determinó creatinina sérica y TFGe, además de registrar el desenlace de enfermedad renal aguda.

VIII. RESULTADOS

Se realizó el tamizaje inicial a 67 sujetos, se excluyeron a 5 de ellos por detectar uropatía obstructiva en la evaluación inicial, en 4 pacientes se suspendió la quimioterapia por anemia significativa (hemoglobina < 10g/dl), 17 pacientes no completaron el seguimiento, por lo tanto se incluyeron para el análisis a 41 pacientes en el periodo de abril de 2022 a julio de 2023. (Figura 4)

Figura 4. Diagrama de inclusión



Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de células germinales de tipo seminoma y no seminoma (63% y 37% respectivamente) sometidos a un esquema de quimioterapia similar entre ellos, con una dosis estandarizada de cisplatino de 100 mg/ m² de SCT, dividido en 5 días consecutivos, cada paciente se encontraba cursando entre el tercer y cuarto ciclo del esquema de primera línea. Los medicamentos que acompañaron el platino fueron bleomicina y etopósido ajustados igualmente a superficie corporal total.

La mediana de edad fue de 27 (20 – 51) años; todos los pacientes tenían una repercusión funcional mínima de acuerdo a la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) con puntaje 1, es decir, capaces de realizar actividades cotidianas de la vida diaria y

trabajos ligeros. En 22 pacientes (53.7%) se registró una comorbilidad prevalente, las más frecuentes fueron obesidad (13, 31.7%) e hipertensión (5, 12.2%). Se observó una mediana de NGALu basal (pre- tratamiento) de 10.6 ng/ml y una TFGe media de 118 ±20.9 ml/min/1.73m², el resto de las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas basales

Variable	n= 41 (%)
Edad †	27 (20-51)
Índice de masa corporal, kg/m ² *	26 ±4.6
Tipo de tumor	
Seminoma clásico	26 (63)
No seminoma	15 (37)
Superficie corporal total, mosteller *	1.9 ±0.2
Comorbilidades	
Obesidad	13 (31.7)
Hipertensión arterial	5 (12.2)
Diabetes tipo 2 & obesidad	3 (7.3)
Anemia	1 (2.4)
Ninguna	19 (46.3)
Uso previo de nefrotóxicos	3 (7.3)
Creatinina basal, mg/dl †	0.8 (0.44 -1.57)
TFGe basal, ml/min/1.73m ² *	118 ±20.9
Urea basal, mg/dl *	31.7 ±6.52
Hemoglobina, g/dl *	13.1 ±2.1
Dosis por ciclo, mg *	38 ±4
Dosis acumulada, mg *	654 ±121
NGAL basal, ng/ml †	10.6 (0.4-79)
† Expresada en mediana (min-max). * Expresada en media ±DE	

De acuerdo a los criterios KDIGO 2012, 10 pacientes (24.3%) presentaron el desenlace primario de LRA al incrementar de manera significativa la creatinina (≥ 0.3 mg/dl) al día 7 de seguimiento post cisplatino y 12 pacientes (29.3%) cumplieron criterios de enfermedad renal aguda en la evaluación tardía; en ambos desenlaces todos los pacientes presentaron estadio 1 de severidad.

En el análisis comparativo entre los pacientes que desarrollaron o no LRA, no se observaron diferencias para las variables: edad, dosis indicada, dosis acumulada, IMC, tipo de tumor y comorbilidades; el único parámetro bioquímico no directamente relacionado con la función renal, que mostró diferencias significativas fue la albúmina a las 48 horas post-infusión, significativamente menor en el grupo con LRA, $p= 0.003$. Las concentraciones urinarias de NGAL no fueron estadísticamente diferentes en las mediciones basales y 24 horas post- cisplatino, no así para las concentraciones en la visita temprana a 7 días de seguimiento ($p= 0.007$). De forma consecuente al aumento de creatinina se observaron diferencias significativas en las TFGe al día 7, $p= 0.008$.

Se calcularon las diferencias entre la Crs de las 48 horas, a los 7 días y 4 semanas respecto a la Crs basal (Δ Creatinina 48 horas, Δ Creatinina 7 días y Δ Creatinina 4 semanas) observando diferencias entre los grupos con $p = 0.004$, <0.001 y 0.002 respectivamente. El resto de parámetros clínicos y bioquímicos comparativos se muestran en las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Características de los pacientes de acuerdo al desenlace LRA

Variable	No LRA 31 (75.6%)	LRA 10 (24.4%)	p
Edad †	26 (20-46)	28 (23-51)	0.38
Dosis indicada, mg *	37 ±4.2	39 ±3.5	0.61
Dosis total acumulada, mg *	646 ±111	698 ±148	0.28
Índice de masa corporal, kg/m2 *	25.8 ±4.6	26.8 ±4.7	0.53
Tipo de tumor, seminoma %	18 (58.1)	8 (80)	0.48
Comorbilidad			
Obesidad	9 (29)	3 (30)	0.99
Hipertensión	3 (9.7)	2 (20)	0.58
Diabetes tipo 2 & obesidad	3 (9.7)	-	--
Anemia	1 (3.2)	1(10)	0.43
Ninguna	15 (48.4)	4 (40)	0.72
Creatinina, mg/dl †			
Basal	0.81 (0.51-1.57)	0.67 (0.44-1.3)	0.19
Post cisplatino 48 horas	0.78 (0.57-1.34)	0.82 (0.5-1.38)	0.66
Post cisplatino 7 días	0.85 (0.53- 1.47)	1.02 (0.75-1.99)	0.02
Post cisplatino 4 semanas	0.96 (0.72-1.84)	1.05 (0.81-1.59)	0.15
Urea, mg/dl *			
Basal	32 ±6.6	30.7 ±6.3	0.61
Post cisplatino, 48 horas	31.1 ±7.2	35.2 ±12.9	0.21
Post cisplatino, 7 días	39.6 ±9.5	42.7 ±2.8	0.41
NGAL, ng/ml †			
Basal	10.5 (0.4- 79)	11.3 (4- 30.6)	0.73
Post cisplatino 24 horas	14.7 (3.1- 87.1)	15.1 (4- 42)	0.83
Post cisplatino 7 días	18 (1.4- 63.1)	32 (16.2- 90)	0.007
Magnesio, mg/dl *			
Post cisplatino 48 horas	1.9 ±0.25	1.94 ±0.23	0.95
Post cisplatino 7 días	1.85 ±0.27	1.7 ±0.42	0.44
Hemoglobina, g/dl *			
Post cisplatino, 48 horas	13.4 ±2.03	13 ±2.5	0.61
Post cisplatino, 7 días	13.7 ±2.13	13.1 ±2.09	0.45
Albúmina g/dl *			
Post cisplatino, 48 horas	4.1 ±0.17	3.9 ±0.24	0.003
Post cisplatino, 7 días	4.1 ±0.20	4 ±0.28	0.24
TFGe, ml/min/1.73m2 *			
Basal	118 ±19.8	118 ±25.2	0.99
Post cisplatino, 48 horas	121 ±15.1	111 ±27	0.26
Post cisplatino, 7 días	114 ±19	93 ±27.9	0.008
Post cisplatino, 4 semanas	106 ±21	94 ±25.3	0.12
IARm 48h †	3 (1-6)	3 (1-12)	0.42
Δ Creatinina 48 horas *	-0.4 ±0.14	0.11 ±0.12	0.004
Δ Creatinina 7 días *	0.05 ±0.12	0.38 ±0.11	<0.001
Δ Creatinina 4 semanas *	0.15 ±0.15	0.34 ±0.15	0.002

† Expresada en mediana (min-max), diferencia entre medianas con prueba U de Mann- Whitney. * Expresada en media ±DE, diferencia de medias con prueba de t. Δ Las deltas hace referencia a la creatinina basal

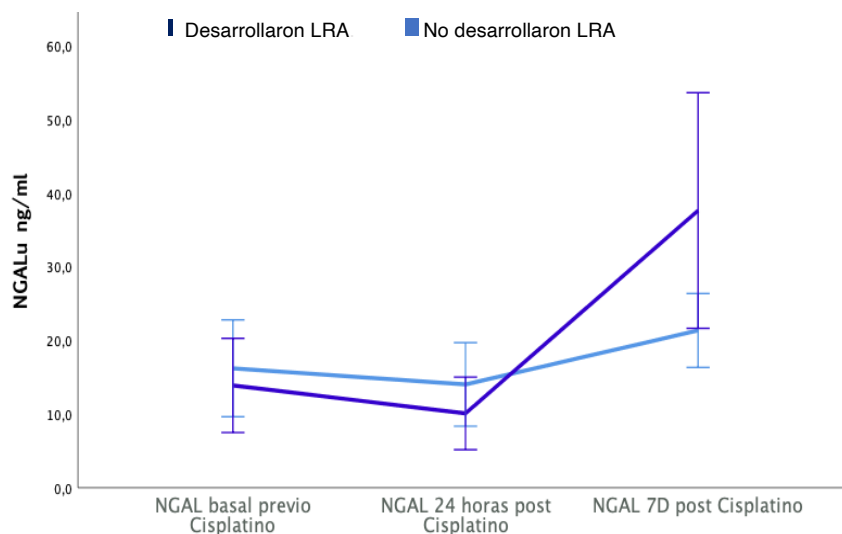
Tabla 5. Características de los pacientes de acuerdo al desenlace ERA

Variable	No ERA 29 (70.7%)	ERA 12 (29.3%)	p
Edad †	29 (21-46)	28 (20-51)	0.47
Dosis indicada, mg *	37 ±4.3	39 ±3.4	0.61
Dosis total acumulada, mg *	639 ±111	698 ±148	0.1
Índice de masa corporal, kg/m2 *	26 ±4.5	26.2 ±4.8	0.89
Tipo de tumor, seminoma %	17 (58.6)	9 (75)	0.32
Comorbilidad			
Obesidad	8 (27.6)	4 (33.3)	0.49
Hipertensión	4 (13.8)	1 (8.3)	0.99
Diabetes tipo 2 & obesidad	3 (10.3)	-	--
Anemia	1 (3.4)	1(8.3)	0.5
Ninguna	13 (44.8)	6 (50)	0.76
Creatinina, mg/dl †			
Basal	0.8 (0.51-1.57)	0.76 (0.44-1.3)	0.52
Post cisplatino 48 horas	0.78 (0.57-1.35)	0.83 (0.5-1.38)	0.38
Post cisplatino 7 días	0.85 (0.53- 1.99)	1.02 (0.75-1.55)	0.03
Post cisplatino 4 semanas	0.9 (0.72-1.47)	1.15 (0.9-1.84)	<0.001
Urea, mg/dl *			
Basal	32 ±6.2	30.6 ±7.3	0.5
Post cisplatino, 48 horas	30.9 ±7.3	35.0 ±11.8	0.18
Post cisplatino, 7 días	39.6 ±9.5	42.7 ±2.8	0.89
NGAL, ng/ml †			
Basal	11.4 (0.4- 79)	10.3 (4.1- 52.7)	0.78
Post cisplatino 24 horas	8.2 (2.5- 74.1)	12.4 (0.6- 49)	0.66
Post cisplatino 7 días	18 (1.4- 90)	30 (5- 56)	0.05
Magnesio, mg/dl *			
Post cisplatino 48 horas	1.9 ±0.22	1.9 ±0.29	0.55
Post cisplatino 7 días	1.81 ±0.32	1.89 ±0.28	0.47
Hemoglobina, g/dl *			
Post cisplatino, 48 horas	13.4 ±2.03	13 ±2.5	0.82
Post cisplatino, 7 días	13.7 ±2.13	13.1 ±2.09	0.62
Albúmina g/dl *			
Post cisplatino, 48 horas	4.11 ±0.21	4.05 ±0.2	0.38
Post cisplatino, 7 días	4.15 ±0.22	4.1 ±0.23	0.52
TFGe, ml/min/1.73m2 *			
Basal	118 ±20.2	117 ±23.6	0.89
Post cisplatino, 48 horas	121 ±17.6	114 ±21.6	0.29
Post cisplatino, 7 días	113 ±22.4	99 ±22.6	0.07
Post cisplatino, 4 semanas	110 ±21	86 ±21.9	<0.001
IARm 48h †	3 (1-6)	2.5 (1-12)	0.45
IARm 7 días †	3 (1-12)	6 (1-24)	0.15
Δ Creatinina 48 horas *	-0.3 ±0.13	0.06 ±0.17	0.06
Δ Creatinina 7 días *	0.08 ±0.17	0.25 ±0.16	0.006
Δ Creatinina 4 semanas *	0.11 ±0.11	0.41 ±0.09	<0.001

† Expresada en mediana (min-max), diferencia entre medianas con prueba U de Mann- Whitney. * Expresada en media ±DE, diferencia de medias con prueba de t. Δ Las deltas hace referencia a la creatinina basal

Al evaluar la trayectoria de NGALu en el grupo que desarrolló LRA encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones $p = 0.004$, con un tamaño del efecto $\eta^2 = 0.57$, $\beta -1 = 0.9$. De forma puntual no se observaron diferencias entre las mediciones basales y 24 horas post- infusión, $p = 0.671$, sin embargo, las diferencias se encontraron al comparar las concentraciones basales y a las 24 horas frente a los 7 días, $p = 0.039$ y $p = 0.006$ respectivamente. El grupo sin LRA no presentó diferencias en sus medias en las 3 mediciones, $p = 0.081$, $\eta^2 = 0.08$, $\beta -1 = 0.4$ (Figura 5).

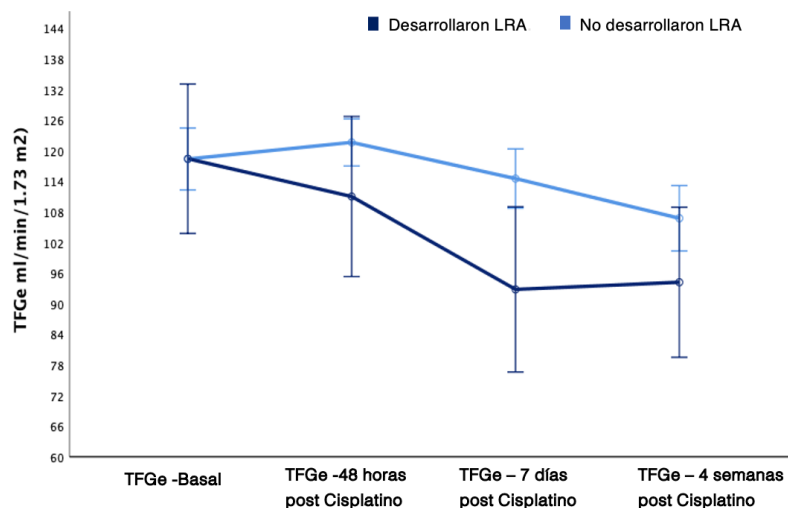
Figura 5. Trayectoria de concentración de NGALu por grupos



Replicando el análisis de medidas repetidas para la variable TFGe, en el grupo con LRA se observaron diferencias significativas entre las medias $p = < 0.001$, con un tamaño del efecto $\eta^2 = 0.732$, $\beta -1 = 1$. En donde las medias basales fueron significativamente mayores que las medidas a las 48 horas, 7 días y 4 semanas ($p = 0.018$, $p < 0.001$ y $p < 0.001$ respectivamente), notando que las medias a los 7 días no fueron diferentes respecto a las

mediciones de las 4 semanas, $p= 0.759$. En el grupo sin LRA, las TFGe fueron estadísticamente diferentes $p < 0.001$, con un tamaño del efecto $\eta^2 = 0.4$, $\beta^{-1} = 1$; las únicas mediciones que no tuvieron una diferencia significativa fueron las calculadas entre la basal y 48 horas post infusión, $p= 0.099$ (Figura 6).

Figura 6. Trayectoria de TFGe por CKD- Epi por grupos



Factores relacionados con NGALu e IARm

Se realizó un análisis de correlación para la variable NGALu a los 7 días post- infusión con diferentes variables clínicas y bioquímicas. Se descartaron las mediciones de NGALu basales y 48 horas para este análisis al no ser estadísticamente diferentes entre los grupos para el desenlace LRA. Encontramos una correlación positiva significativa con la creatinina sérica en las 4 mediciones y de forma consistente con sus respectivas TFGe. El resto de variables clínicas no se relacionaron con cambio en NGALu. Tabla y figura 6.

Tabla 6. NGALu a los 7 días: análisis de correlación

Variable	Coefficiente de correlación <i>r</i>	Valor <i>p</i>
Índice de masa corporal kg/m ²	-0.076	0.638
Creatinina, mg/dl		
Basal	0.329	0.036
Post cisplatino 48 horas	0.376	0.016
Post cisplatino 7 días	0.623	<0.001
Post cisplatino 4 semanas	0.364	0.019
Urea, mg/dl		
Basal	0.253	0.111
Post cisplatino, 48 horas	0.248	0.119
Post cisplatino, 7 días	0.238	0.134
NGAL, ng/ml		
Basal	0.189	0.237
Post cisplatino 24 horas	0.312	0.047
Albúmina g/dl		
Post cisplatino, 48 horas	-0.226	0.156
Post cisplatino, 7 días	0.106	0.509
Hemoglobina, g/dl		
Post cisplatino, 48 horas	0.150	0.348
Post cisplatino, 7 días	0.082	0.612
TFGe, ml/min/1.73m ²		
Basal	-0.324	0.039
Post cisplatino, 48 horas	-0.353	0.023
Post cisplatino, 7 días	-0.567	<0.001
Post cisplatino, 4 semanas	-0.344	0.028
Dosis acumulada, mg	0.177	0.269
IARm 48 h	-0.141	0.379
IARm 7 días	0.164	0.307

Figura 6. Diagramas de correlación de NGALu 7 días post cisplatino

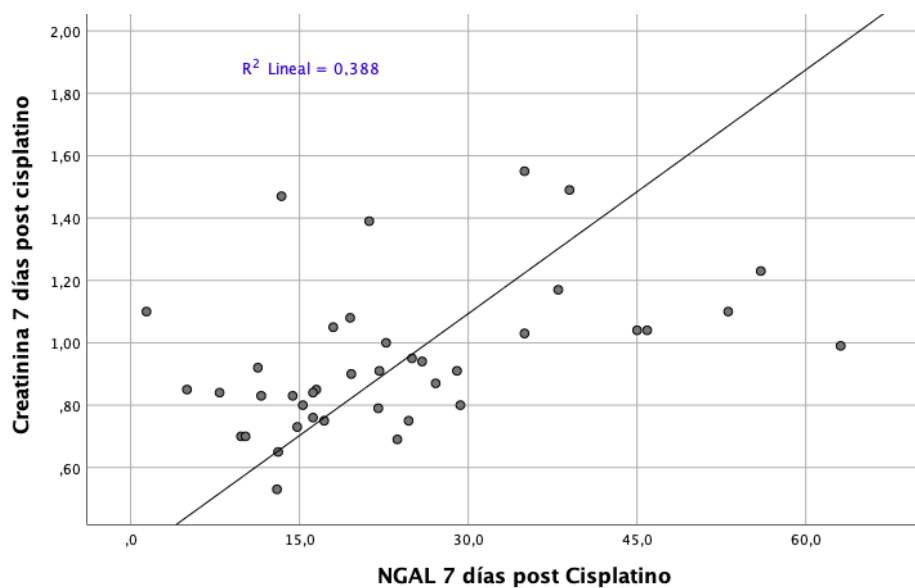
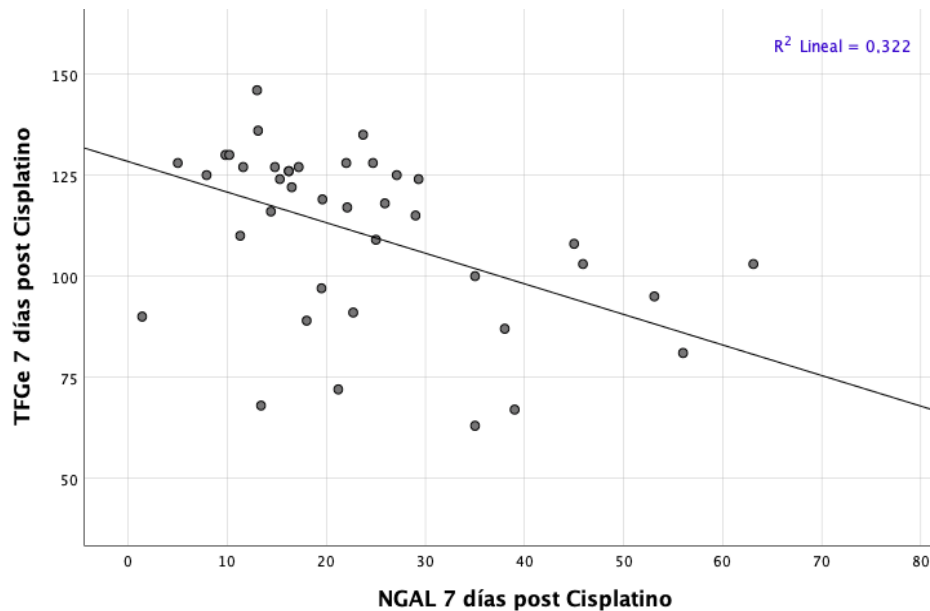


Figura 6. (Cont). Diagramas de correlación de NGALu 7 días post cisplatino



Se realizó además un análisis de correlación entre IARm calculado a las 48 horas, con las variables clínicas y bioquímicas más relevantes, observando una correlación positiva con urea plasmática en la visita temprana ($r= 0.334$, $p=0.033$) y una correlación negativa significativa con la TFGe a las 4 semanas ($r= -0.344$, $p=0.022$). Al notar que existió asociación entre el IARm calculado a las 48 horas con la función renal a las 4 semanas se decidió realizar el cálculo de IARm a los 7 días con las mismas variables para describir su comportamiento con la función renal a 4 semanas, encontrando una correlación positiva con la creatinina ($r= 0.315$, $p=0.042$) y negativa con la TFGe a 4 semanas ($r= 0.395$, $p=0.011$). Tabla 7, figura 7.

Tabla 7. El índice de angina renal modificado: análisis de correlación

Variable	IARm 48 horas		IARm 7 días	
	Coefficiente de correlación	Valor p	Coefficiente de correlación	Valor p
Creatinina, mg/dl				
Post cisplatino, 7 días	0.199	0.211	--	--
Post cisplatino, 4 semanas	0.244	0.124	0.315	0.045
Urea 7días, mg/dl	0.334	0.033	0.151	0.353
NGAL, ng/ml				
Basal	-0.03	0.839	-0.148	0.357
Post cisplatino, 24 horas	-0.126	0.432	-0.159	0.321
Post cisplatino, 7 días	-0.141	0.379	0.164	0.307
Albúmina g/dl				
Post cisplatino, 48 horas	-0.096	0.549	-0.231	0.147
Post cisplatino, 7 días	-0.002	0.991	-0.022	0.892
Hemoglobina, g/dl				
Post cisplatino, 48 horas	0.055	0.731	-0.059	0.716
Post cisplatino, 7 días	0.108	0.501	-0.048	0.768
TFGe, ml/min/1.73m2				
Post cisplatino, 7 días	-0.341	0.029	-0.451	0.003
Post cisplatino, 4 semanas	-0.345	0.027	-0.381	0.014
Dosis por ciclo, mg	0.304	0.054	0.325	0.038
Dosis acumulada, mg	0.261	0.099	0.2810	0.079
IARm, 48 h	--	--	0.726	<0.001
IARm, 7 días	0.722	<0.001	--	--

Figura 7. Diagramas de correlación de IARm 48 horas y 7 días post cisplatino

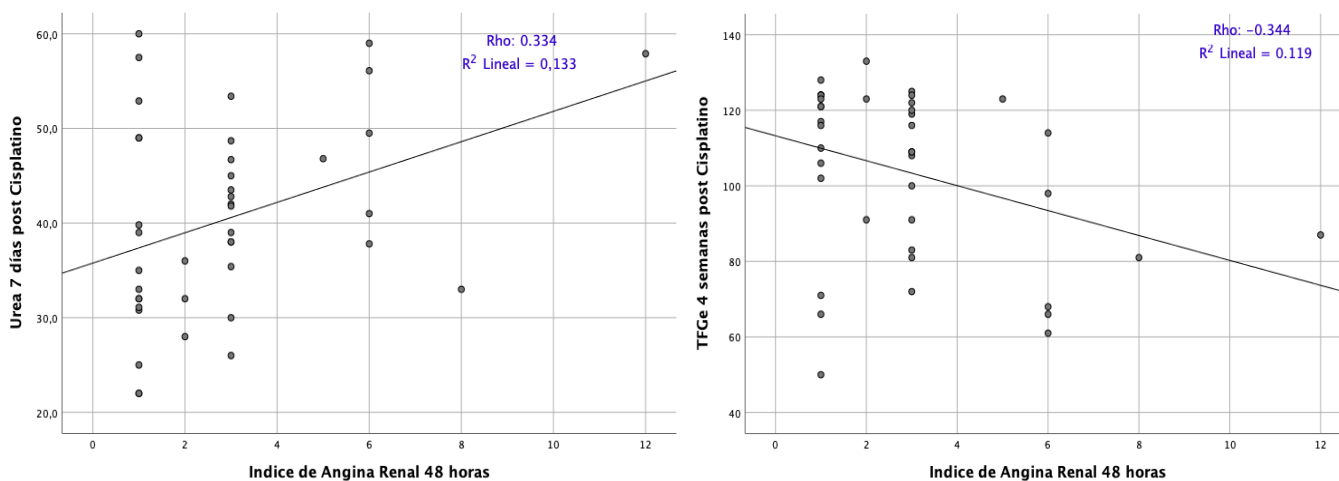
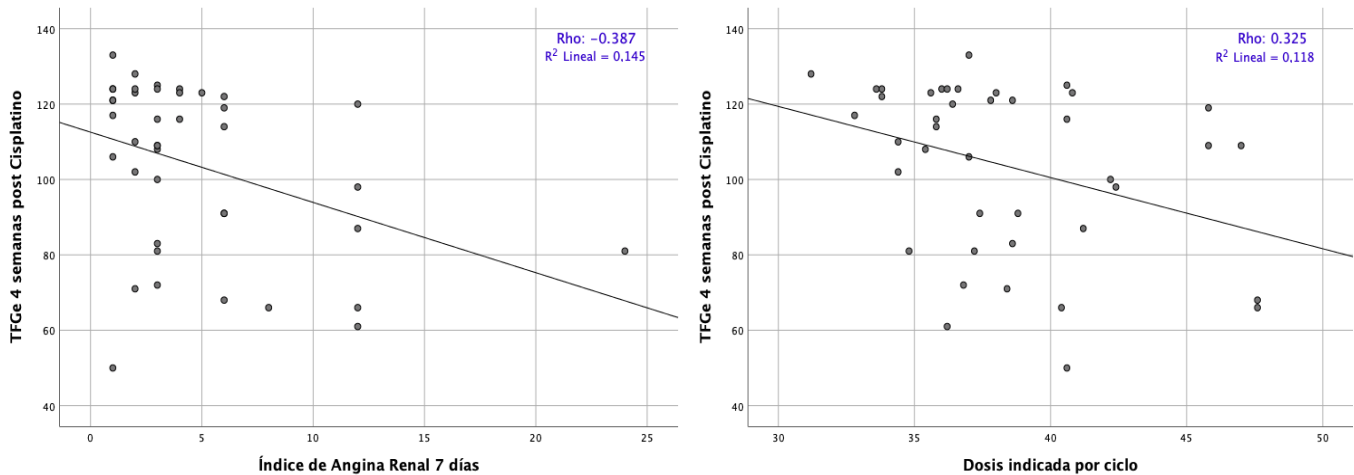


Figura 7. (Cont) Diagramas de correlación de IARm 48 horas y 7 días post cisplatino



Factores relacionados con TFGe 7 días y 4 semanas

Se realizó un análisis de regresión lineal simple con método de entrada para predecir el efecto de las variables más relevantes sobre la TFGe a 7 días y 4 semanas post cisplatino, donde las variables: IARm a las 48 horas, urea, NGALu e IARm a los 7 días tuvieron significancia estadística para explicar los cambios en la TFGe, en la tabla 8 se muestran los coeficientes y valor p para cada variable.

Además se efectuó un modelo de regresión lineal múltiple para predecir el efecto sobre la TFGe a 7 días, el mejor modelo estadísticamente significativo obtuvo $p < 0.001$ y $R^2 = 0.545$, la ecuación utilizó la constante TFGe 128.34, con B: - 0.776, -0.613, -2.308, para las variables: urea y NGALu 7 días e IARm 48 horas, respectivamente. Replicando el modelo para predecir el efecto ahora en TFGe a 4 semanas, solo la combinación de las variables: urea e IARm a 7 días ($p < 0.001$) presentaron el mejor coeficiente de determinación $R^2: 0.337$, con B: -0.960 y -1.541 respectivamente.

Tabla 8. Regresión lineal simple para efecto sobre TFGe a 7 días y 4 semanas post cisplatino

Variable	Efecto sobre TFGe 7 días				Efecto sobre TFGe 4 semanas			
	<i>R</i>	<i>R</i> ²	β	<i>p</i>	<i>R</i>	<i>R</i> ²	β	<i>p</i>
Urea 7 días	0.588	0.346	-1.314	<0.001	0.492	0.24	-1.062	0.001
Albúmina 48 horas	0.268	0.072	29.31	0.09	0.233	0.055	24.75	0.142
Hemoglobina basal	0.276	0.076	3.064	0.081	0.113	0.013	1.214	0.482
NGALu 7 días	0.567	0.322	-0.756	<0.001	0.344	0.118	-0.445	0.028
IARm a 48 horas	0.341	0.116	-3.358	0.029	0.345	0.119	-3.3	0.027
IARm a 7 días	0.451	0.203	-2.275	0.003	0.381	0.145	-1.864	0.014
Dosis acumulada	0.275	0.076	-0.052	0.082	0.271	0.073	-0.05	0.087

De acuerdo a la hipótesis, para definir si los valores de NGALu se encontraban incrementados se requería que el cociente entre el NGAL 24 horas y NGAL basal fuera mayor de 1.5 y para la variable IARm un puntaje ≥ 6 puntos; para determinar si dichos puntos de corte fueron adecuados se realizaron curvas ROC determinando el índice de Youden correspondiente, encontrando que las ABC (áreas bajo la curva) y *p* valor no fueron significativos para el cociente de NGALu ni para el IARm a 48 horas, observando mejor rendimiento para el valor absoluto de NGALu a 7días. Tabla 9.

De acuerdo a los puntos de corte obtenidos se ajustaron los criterios de NGALu incrementado (≥ 22 ng/ml) para incluirse también en el modelo de regresión logística para los desenlaces LRA y ERA.

Tabla 9. Áreas bajo la curva y puntos de corte de las variables de NGALu e IARm

Variable prueba	ABC (95% IC)	Valor <i>p</i>	Punto de corte	Sen. %	Esp. %
NGALu 7días	0.779 (0.627-0.932)	< 0.001	>22.4	81	69
Cociente NGALu24h/ NGALu basal	0.591 (0.39-0.793)	0.374	>1.5	90	27
Cociente NGALu 7días/ NGALu basal	0.628 (0.432-0.824)	0.202	> 1.72	81	58
IARm 48 horas	0.641(0.4-0.883)	0.251	> 6	50	99

Factores relacionados con LRA y ERA

Se realizó un análisis de regresión logística univariado para los posibles factores asociados al desarrollo de daño renal; ninguna de las características clínicas y de laboratorio basales, incluidos los niveles urinarios de NGAL antes del tratamiento, permitieron identificar mayor riesgo de desarrollar LRA o ERA después de la infusión. Tomando en cuenta los resultados previamente descritos, las variables: IARm a 48 horas y NGALu a los 7días, resultaron significativas. El análisis multivariado para el mismo desenlace, incluyó las variables IARm 48 horas y NGALu a 7 días; el modelo fue estadísticamente significativo ($p= 0.003$), explicando el 38% (R^2 Nagelkerke) de los cambios sobre la variable (LRA) y clasificó correctamente 84.6% de los casos.

Para el desenlace enfermedad renal aguda, en el análisis univariado significativas fueron IARm a 48 horas e IARm y NGALu a los 7días, las variables incluidas en el modelo de regresión logística multivariado sólo incluyó las variables IARm y NGALu a 7 días con $p= 0.003$, R^2 (Nagelkerke) 0.35. (Tabla 10).

Tabla 10. Modelos de regresión para los desenlaces LRA y ERA

	Lesión Renal Aguda		Enfermedad Renal Aguda		
Análisis univariado	OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p	
Comorbilidad	0.267 (0.014- 5.267)	0.385	1.444 (0.294- 7.102)	0.651	
Dosis acumulada	1.003 (0.997- 1.009)	0.267	1.005 (0.999- 1.010)	0.127	
Urea 7 días	1.048 (0.967- 1.136)	0.250	0.995 (0.932- 1.062)	0.875	
Cociente NGALu 24h*	0.695 (0.354- 1.367)	0.292	0.941 (0.595- 1.488)	0.794	
Cociente NGALu 7d**	1.006 (0.881- 1.148)	0.930	0.947 (0.811- 1.107)	0.497	
NGALu 7 días	6.545 (1.170- 36.60)	0.031	5.1 (1.113- 23.372)	0.036	
IARm 48 horas	1.447 (1.023- 2.046)	0.037	1.313 (0.962-1.791)	0.086	
IARm 7 días	---	---	1.303 (1.051- 1.614)	0.016	
Evento LRA a 7 días	---	---	11.2 (2.128- 58.94)	0.004	
IAR 48h * NGALu 7días	1.902 (1.131- 3.198)	0.015	1.723 (1.072- 2.770)	0.025	
IAR 7d * NGALu 7días	---	---	1.231 (1.027- 1.476)	0.024	
Lesión Renal Aguda			Enfermedad Renal Aguda		
Modelo multivariado			Modelo multivariado		
Variables	OR (IC 95%)	Valor de p	Variables	OR (IC 95%)	Valor de p
IAR 48 horas	1.592 (1.009- 2.513)	0.046	IAR 7 días	1.273 (1.019- 1.589)	0.033
NGALu 7 días	9.051 (1.254- 65.311)	0.029	NGALu 7 días	3.810 (0.735- 19.747)	0.111
Hosmer Lemeshow, $X^2 = 5.779$, $p = 0.448$. S: 0.5, E: 0.97			Hosmer Lemeshow, $X^2 = 3.355$, $p = 0.645$. S: 0.5, E: 0.89		

* Cociente NGALu 24 horas/ NGALu basal. ** Cociente NGALu 7 días/ NGALu basal.

IX. DISCUSIÓN

En este estudio describimos un grupo de pacientes expuestos al mismo esquema de tratamiento con cisplatino, encontrando que el aumento de NGALu a 7 días de haber concluido el ciclo de quimioterapia y un índice de angina renal incrementado se asociaron a la presencia de nefrotoxicidad expresada como lesión y enfermedad renal aguda.

Al existir una necesidad constante por la detección temprana del daño renal agudo, han surgido diversos biomarcadores séricos y urinarios validados en diferentes entornos clínicos. Nuestros hallazgos frente a NGALu fueron compatibles a los reportados por Gaspari et al. (26) que describen un incremento del biomarcador en todos los expuestos a cisplatino, pero significativamente mayor entre los pacientes que desarrollaron LRA, con una media máxima 7 días posteriores a la quimioterapia, en contraste Lin (31) y Karademir (40) describen elevaciones persistentes desde 2 horas hasta 4 días post infusión, con ABC similares a las que describimos al día 7, probablemente debido al esquema de administración (dosis única contra fraccionada en 5 días, en nuestro estudio). En cuanto al número de veces que debe incrementar respecto al basal, tomamos la referencia de 1.5 veces (40) con el objetivo de incrementar la sensibilidad, sin embargo, al comprobar el rendimiento, la especificidad era menor de 30%, por lo que se optó por un valor absoluto, similar a Shahbazi (41) que reporta un punto de corte de NGALu con sensibilidad y especificidad compatibles con nuestro trabajo.

La estandarización de las concentraciones de NGALu para predecir LRA en el paciente oncológico es un tema pendiente y que requiere de un análisis extenso que tome en cuenta lo heterogéneo de las dosis, mecanismo de daño, comorbilidades, estado inflamatorio crónico, incluso la técnica de medición.

Además de los biomarcadores, que no siempre están disponibles, se han creado herramientas como el IAR que con algunas modificaciones en su estructura ha sido validado en población adulta y pediátrica críticamente enferma como un instrumento de utilidad diagnóstica y de predicción para LRA severa con un ABC de 0.83, sensibilidad y

especificidad en torno a 92 y 62 % respectivamente, así lo mencionan Cruz et al. (42) en pacientes críticamente enfermos. Meena et al. (38) reportan que la combinación de IARm y NGALu mejora el rendimiento de la prueba con especificidad cercana al 90% (en un metanálisis con evidencia de certeza baja); hasta donde sabemos este es el primer estudio que ha evaluado el IARm y NGALu asociados a LRA inducida por quimioterapia, notamos que el índice con los puntos de corte reportados en la literatura no tiene un rendimiento diagnóstico suficiente, pero en el análisis de regresión lineal predice de forma significativa los cambios en la TFGe a 7 y 30 días, con coeficientes de determinación clínicamente relevantes. El bajo rendimiento como prueba diagnóstica, puede tener varias vertientes: la LRA inducida por cisplatino tiene menor incidencia a la LRA en pacientes críticos donde las comorbilidades y factores de riesgo son más comunes (sepsis, choque, depleción de volumen, nefrotóxicos, etc) en comparación a nuestra población; incluso en pacientes sin criterios de daño renal agudo la creatinina sérica aumentó gradualmente y de forma significativa.

Al evaluar los factores de riesgo y de forma consistente con resultados previos (26, 43) ninguna de las características clínicas y de laboratorio basales medidas, estuvieron asociadas a daño renal agudo; observamos que el IARm no logró el OR planteado, sin embargo, se asoció de forma significativa no solo al desenlace de LRA sino al deterioro a 30 días (ERA), reforzando la premisa que la mayoría de los pacientes experimentan disminuciones pequeñas pero permanentes en la TFGe (44).

En cuanto a las limitaciones este fue un estudio relativamente pequeño de un solo centro con población estrictamente seleccionada con dosis de quimioterapia similares, por lo que

limita la generalización de los resultados, además con un seguimiento corto que no puede establecer si un aumento de NGALu e IARm predicen disminución de la función renal a largo plazo.

X. CONCLUSIÓN

El IARm y NGALu pueden predecir cambios en la TFGe a 7 y 30 días posterior al término de la infusión con cisplatino. El incremento del IARm es un factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de daño renal agudo inducido por cisplatino, se requiere más investigación para conocer su alcance en la práctica clínica diaria.

XI. REFERENCIAS

1. Chawla L, Bellomo R. Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2017; 13(4):241-257.
2. Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D, Levin A. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2): 31.

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012; 2:1–138.
4. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016. Diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care* 2016; 20(1): 299- 312.
5. Thomas M, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015; 87: 62- 73.
6. Rosner MH, Perazella MA. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(18):1770-1781.
7. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT: Incidence of acute kidney injury in cancer patients: A Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med* 2011; 22: 399- 406.
8. Kitchlu A., McArthur E., Amir E., et al: Acute kidney injury in patients receiving systemic treatment for cancer: a population-based cohort study. *J Nat Cancer Inst* 2019; 111: 727-736.
9. Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010; 116:4063-4068.
10. Lam AQ, Humphreys BD. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(1):1692-700.

11. Gudsoorkar P, Langote A, Vaidya P, Meraz-Muñoz AY. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer: A Review of Onconeurology. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2021; 28(5): 394-401.
12. Canet E, Zafrani L, Lambert J. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS One* 2013; 8: 1–10.
13. Rosner MH, Perazella MA. Acute kidney injury in the patient with cancer. *Kidney Res Clin Pract.* 2019 Sep 30;38(3):295-308.
14. Zhang KJ, Hanna NH, Althouse SK, Zaid Mam Risk Factors for Acute Kidney Injury During High-dose Chemotherapy and Outcomes for Patients With Relapsed Germ Cell Tumors. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2020; 18, (5): 585-7.
15. Tchounwou PB, Shaloam D, Noubissi FK, Ray P, Kumar S. Advances in Our Understanding of the Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Therapy, *J. Exp. Pharmacol.* 13 (1), 303-328.
16. Hartmann, J.T., Kollmannsberger, C., Kanz, L. and Bokemeyer, C. (1999), Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int. J. Cancer*, 83: 866-869.
17. Brown A, Kumar S, Tchounwou PB. Cisplatin-Based Chemotherapy of Human Cancers. *J Cancer Sci Ther.* 2019;11(4):97
18. Perazella M. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(10):1713–1721.

19. McSweeney KR, Gadanec LK, Qaradakhi T, Ali BA, Zulli A, Apostolopoulos V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury: Pathological Mechanisms, Pharmacological Interventions, and Genetic Mitigations. *Cancers*. 2021; 13(7):1572.
20. Caglar K, Kinalp C, Arpacı F, Turan M, Sağlam K, Öztürk B, Komurcu S, Yavuz I, Yenicesu M, Özet A et al Cumulative prior dose of cisplatin as a cause of the nephrotoxicity of high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17(11):1931–1935.
21. Tanaka H, Ishikawa E, Teshima S, Shimizu E. Histopathological study of human cisplatin nephropathy. *Toxicol Pathol*. 1986;14(2):247-57.
22. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2004;24(3):307-315.
23. Lahoti A, Humphreys B, Perazella M. Curricula: Onco-Nephrology: AKI Associated with Malignancies, *Am Soc Neph* [Internet]. 2016. [Consultado Ago 2022] Disponible en: <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco>.
24. McMahon KR, Chui H, Rassekh SR, Schultz KR, Blydt-Hansen T, Mammen C, et al. Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 to Detect Pediatric Cisplatin-Associated Acute Kidney Injury. *Kidney* 360. 2022, 3 (1) 37-50.

25. Jaya Mishra , Kiyoshi Mori , Qing Ma , Caitlin Kelly , Jonathan Barasch , Prasad Devarajan; Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos: un nuevo biomarcador urinario temprano para la nefrotoxicidad del cisplatino. *Am J Nephrol* 1 de junio de 2004; 24 (3): 307–315.
26. Gaspari F, Cravedi P, Mandalà M, Perico N, de Leon FR, Stucchi N, et al. Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion: a pilot prospective case-control study. *Nephron Clin Pract.* 2010; 115(2):154-60.
27. Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, Boutzouka E, Baltopoulos G. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract.* 2013 doi: 10.1155/2013/361078.
28. Xu S, Venge P: Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochim Biophys Acta* 2000;1482: 298–307.
29. Blessy G, Melanie S, Aleksunes L. Urinary protein biomarkers of kidney injury in patients receiving cisplatin chemotherapy, *Exp Biol Med.* 2018; 243(3): 272–282.
30. Chebotareva N, Zhukova L, Krasnova T, Grechukhina K. NGAL and KIM-1 as early biomarkers of cisplatin-associated nephrotoxicity, *J. Clin. Oncol.* 2023 41:16_suppl, e24080-e24080.
31. Lin H, Lee S, Lin S, Hsiao H, Liu Y, Yang W, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict cisplatin-induced acute kidney injury better than albuminuria or urinary cystatin C levels, *Kaohsiung J Med Sci.* 2013; 29(6):304-11

32. Goldstein S, Chawla LS. Angina renal Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 26(1): 943-949.
33. Basu R, Wang Y, Wong H, Chawla L, Wheeler D, Goldstein S, Incorporation of Biomarkers with the Renal Angina Index for Prediction of Severe AKI in Critically Ill Children, Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9 (4):654-662.
34. Raina R, Sethi S, Mawby I, Data N, Kumar N, Agarwal N, et al. Re-evaluating Renal Angina Index: An Authentic, Evidence-Based Instrument for Acute Kidney Injury Assessment: Critical Appraisal, Front. Pediatr. 2021, 9(1): 1-9.
35. Matsuura R, Srisawat N, Claire-Del Granado R, Doi K, Yoshida T, Nangaku M, Noiri E. Use of the Renal Angina Index in Determining Acute Kidney Injury. Kidney Int Rep. 2018; 3(3):677-683.
36. Rajit K, Basu, Yu Wang, Hector R. Wong, Lakhmir S. Chawla, Derek S. Wheeler and Stuart L. Goldstein, Incorporation of Biomarkers with the Renal Angina Index for Prediction of Severe AKI in Critically Ill Children, Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9(4) 654-6.
37. Ortiz-Soriano V, Kabir S, Claire-Del Granado R, Stromberg A, Toto RD, Moe OW, Goldstein SL, Neyra JA. Assessment of a modified renal angina index for AKI prediction in critically ill adults. Nephrol Dial Transplant. 2022 25;37(5):895-903.
38. Meena J, Kumar J, Thomas CC, Dawman L, Tiewsoh K, Yadav M, Mathew G. Diagnostic accuracy of renal angina index alone or in combination with biomarkers

- for predicting acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol.* 2022; 37(6):1263-1275.
39. Demidenko, E. Sample Size Determination for Logistic Regression Revisited. *Statistics in Medicine*, 2007 26;(1): 3385-3397.
40. Karademir LD, Dogruel F, Kocyigit I, Yazici C, Unal A, Sipahioglu MH, Oymak O, Tokgoz B. The efficacy of theophylline in preventing cisplatin-related nephrotoxicity in patients with cancer. *Ren Fail* 2016; 38:806–814
41. Shahbazi F, Sadighi S, Dashti-Khavidaki S, Shahi F, Mirzania M. Urine ratio of neutrophil gelatinase-associated lipocalin to creatinine as a marker for early detection of cisplatin-associated nephrotoxicity. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9:306–310.
42. Cruz DN, Ferrer-Nadal A, Piccinni P, Goldstein SL, Chawla LS, Alessandri E, et al. NEFROINT Investigators. Utilization of small changes in serum creatinine with clinical risk factors to assess the risk of AKI in critically ill adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(4):663-672.
43. Oda H, Mizuno T, Ikejiri M, Nakamura M, Tsunoda A, Ishihara M, et al. Risk factors for cisplatin-induced acute kidney injury: A pilot study on the usefulness of genetic variants for predicting nephrotoxicity in clinical practice. *Mol Clin Oncol.* 2020; 13(5):58.
44. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-Term Renal Outcomes after Cisplatin Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(7):1173-1179.