

# ***FRACASO RENAL AGUDO EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN***

Trabajo Final de Grado. Grado en Medicina. Universidad Jaume I.



**AUTORA: ANA FLOR PÉREZ**

**TUTOR: JOSE RAMÓN PONS PRADES**

Servicio de Nefrología Hospital General Universitario  
de Castellón

Castellón de la Plana, Abril 2021

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG: FRACASO RENAL AGUDO EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN EL HOSPITAL GENERAL DE CASTELLÓN**

**ALUMNO/A:** ANA FLOR PÉREZ

**DNI:** 21004479M

**PROFESOR/A TUTOR/A:** JOSE RAMON PONS PRADES

Firmado por JOSE RAMON PONS  
PRADES - NIF:18971781R el día  
07/04/2021 con un certificado  
emitido por ACCVCA-120

Fdo (Tutor/a): .....

## RESUMEN

---

**Introducción:** El cáncer constituye la segunda causa de muerte mundial y una de las neoplasias más frecuentes son las hematológicas. Dado que en el diagnóstico, la mediana de edad es 65 años, la prevalencia de Enfermedad Renal Crónica es elevada. Además, la nefrotoxicidad derivada de la quimioterapia y la invasión renal predisponen a sufrir Fracaso Renal Agudo (FRA) que puede repercutir en la evolución de la neoplasia, asociándose a un aumento de la morbilidad.

**Objetivos:** Valorar la incidencia de FRA en pacientes con neoplasias hematológicas, analizar las complicaciones asociadas (hospitalizaciones, infecciones y la necesidad de diálisis), estudiar la influencia sobre el tratamiento y estimar el incremento de la toxicidad de la quimioterapia relacionada con la situación de daño renal.

**Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS) entre diciembre 2020 y febrero de 2021. Se analizaron variables demográficas, índices de gravedad, variables clínicas y de laboratorio al diagnóstico de la neoplasia y de forma mensual durante un periodo de seis meses. Todos los datos fueron extraídos de las historias clínicas, y posteriormente analizados con el programa estadístico SPSS.

**Resultados:** De 100 pacientes admitidos, 16 fueron identificados como FRA (16%). La incidencia más alta se encontró en pacientes con Mieloma Múltiple (37,5%). Hipercalcemia (OR=20) y  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (OR=8,33) fueron los principales factores asociados a FRA. Además, el diagnóstico de FRA predispone a complicaciones como alteraciones electrolíticas (OR=30,03).

**Conclusiones:** FRA es una entidad infradiagnosticada en pacientes oncológicos del HGUCS; MM, hipercalcemia y  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  asocian mayor riesgo de FRA y se requieren nuevos criterios diagnósticos, así como exámenes analíticos para valorar el FG.

**Palabras clave:** Fracaso renal agudo, neoplasias hematológicas, nefrología.

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Cancer is the second leading cause of death worldwide and one of the most frequent neoplasms is the hematological ones. Since median age at diagnosis is 65 years, Chronic Renal Disease prevalence is relatively significant. Moreover, nephrotoxicity derived from chemotherapy and renal malignant infiltration predispose to suffering with Acute Kidney Injury (AKI), which can impact in the neoplasm evolution, associated with an increased morbidity.

**Objectives:** To delineate the AKI incidence in hematological neoplasms patients, to analyse the presence of associated complications (hospitalizations, infections and the need for RRT), to study the influence regarding the treatment and to estimate the increase in chemotherapy toxicity related to the situation of renal injury.

**Methods:** A descriptive statistical analysis carried out in the Nephrology Unit of the General Universitary Hospital of Castellón (between December 2020 and February 2021). Demographic variables, severity scores and clinical and laboratory variables were collected at cancer diagnosis, and on a monthly basis for a period of six months. Data was extracted from each patient's individual medical records and analyzed using the SPSS statistical program.

**Results:** Of the 100 patients admitted, 16 acute injury cases were identified (16%). The highest rates were localized to Multiple Myeloma (37,5%). Pre-existing hyperkalemia (OR=20) and  $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (OR=8,33) were the major factors associated with AKI. Furthermore, AKI diagnosis leads to complications such as electrolyte disturbances (OR=30,03).

**Conclusions:** AKI is an underdiagnosed entity in oncological patients of HGUCS, the presence of MM, hyperkalemia and  $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  shared a significantly higher risk of AKI and new diagnostic criteria are required, as well as analytical tests to assess GF.

**Keywords:** Acute kidney injury, hematological neoplasms, nephrology.

## EXTENDED SUMMARY

---

### Introduction

Cancer is nowadays one of the main public health problems as it is the second leading cause of death worldwide. One of the most frequent neoplasms is hematological malignancies.

Since median age at diagnosis is 65 years, Chronic Renal Disease (CRD) prevalence is relatively significant. Pre-existing CRD, nephrotoxicity derived from chemotherapy and renal malignant infiltration predispose to suffering complications such as Acute Kidney Injury (AKI).

AKI is defined as a sudden deterioration in kidney functionality. For its diagnosis, several formulas are based on creatinine and urine production. According to KDIGO guidelines, AKI is defined by any of the following: a) serum creatinine increase by  $\geq 0,3$  mg/dl within 48 hours; or b) serum creatinine increased by  $\geq 1,5$  of the initial value, which is also presumed to have occurred within the last seven days, or c) urine volume  $< 0,5$  ml/kg/h for six hours.

Considering all these arguments, the study is aimed at the identification of high-risk patients, and early diagnosis of AKI during the anti-cancer treatment.

The primary objective of this clinical research study is to delineate the incidence of AKI in patients diagnosed with hematological neoplasms. The secondary ones are to analyse the presence of associated complications (hospitalizations, infections and the need for RRT), to study the influence regarding the treatment and to estimate the increase in chemotherapy toxicity related to the situation of renal injury.

### Methods

An observational, analytical and retrospective study carried out in a Nephrology Unit of the third-level General University Hospital of Castellón. The study period is 6 months, from December 2020 to February 2021.

100 patients were admitted over the age of 18 whose report includes the diagnosis of hematological neoplasm.

The bioethics committee (CEIM) of General Hospital of Castellón issued a favourable report to carry out this study in order to collect the required data.

Several variables have been included in the study. Firstly, demographic variables (age, gender, race, comorbidities (DM and HTA) and type and stage of cancer), and severity scores (glomerular filtration rate from the CDK-EPI equation and structural and functional abnormalities of the kidney). Secondly, clinical variables (AKI episodes, hospitalization, number of test with contrast media, need for RRT at discharge, modifications to established oncologic therapy, infections or death). Finally, laboratory variables (serum creatinine values and GF monthly, and the electrolytic disturbances if present).

A database was filled with the individual information of each patient obtained retrospectively from the electronic medical records and the internal database (ORIÓN and KEWAN) from the health software of the General Hospital of Castellón and Provincial Hospital of Castellón respectively.

Data processing has been carried out using the SPSS statistical program. Of this analysis, results and conclusions were obtained.

### **Results**

During the 6 months of study period, 100 patients were admitted with hematological neoplasms. Out of all of them, 16 patients were diagnosed with AKI (AKI incidence=16%). No patient with AKI required RRT.

The highest rates were localized to Multiple Myeloma (37,5%), with a significantly higher susceptibility to AKI (OR= 5,7, IC 95% = 1,63-19,83).

Hyperkalemia and  $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  at the cancer diagnosis were also the major contributors for AKI with an OR of 20 and 8,33, respectively.

Patients with AKI diagnosis were predisposed to suffer complications: electrolytic disorders (OR=30,03) and modifications in the established anti-cancer treatment (OR=7,02).

None of the patients passed away during the analyzed time period.

### **Conclusions**

- Acute Kidney Injury (AKI) is an under-diagnosed entity in oncological patients of General University Hospital of Castellón, with a lower incidence (16%) than overall.

- The presence of MM, hyperkalemia and  $GF < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  shared a significantly higher risk of AKI.

-The KDIGO international guidelines are ineffective for non-hospitalized patients. New diagnostic criteria are required. Analytical tests such as urine sediment are also requested to assess renal function before establishing chemotherapy.

## Índice

1. Introducción.....	9
1.1 Generalidades epidemiológicas del cáncer .....	9
1.2 Relación cáncer-función renal.....	9
1.3 Planteamiento del problema.....	11
1.4 Objetivos.....	12
2. Material y métodos.....	13
2.1 Diseño.....	13
2.2 Población de estudio.....	13
2.3 Criterios de selección.....	13
2.4 Variables a estudio.....	14
2.4.1 Variables demográficas.....	14
2.4.2 Índices de gravedad.....	14
2.4.3 Variables clínicas.....	15
2.4.4 Variables de laboratorio.....	15
2.5 Recogida de datos y aspectos éticos.....	15
3. Análisis estadístico.....	16
4. Resultados.....	16
4.1 Incidencia de FRA.....	17
5. Discusión.....	20
6. Conclusiones.....	22
7. Agradecimientos.....	23
8. Bibliografía.....	24
9. Anexos.....	27

## Índice de abreviaturas

- ADQI:** Acute Dialysis Quality Initiative
- CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
- Cr S:** Creatinina Sérica
- DM:** Diabetes Mellitus
- ERC:** Enfermedad Renal Crónica
- FG:** Filtrado Glomerular
- FRA:** Fracaso Renal Agudo
- HGUCS:** Hospital General Universitario Castellón
- HTA:** Hipertensión Arterial
- IC:** Intervalo de confianza
- KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes
- LA:** Leucemia Aguda
- LH:** Linfoma Hodgkin
- LLC:** Leucemia Linfática Crónica
- LNH:** Linfoma no Hodgkin
- mg/dl:** miligramos / decilitro
- MM:** Mieloma Múltiple
- MTX:** Metrotexato
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- OR:** Odds Ratio
- RIFLE:** Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage
- SMD:** Síndrome Mielodisplásico
- SMPC:** Síndrome Mieloproliferativo Crónico
- TRR:** Terapia de reemplazo renal

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Generalidades epidemiológicas del cáncer**

El cáncer constituye la segunda causa de muerte y morbilidad en el mundo, tan solo por detrás de enfermedades cardiovasculares, suponiendo uno de los principales problemas de salud pública. Una de cada 6 muertes es consecuencia del cáncer, superando a las ocasionadas por Malaria, Tuberculosis y VIH en conjunto. En 2018, se estimaron 17 millones de nuevos diagnósticos por cáncer y 9,5 millones de muertes en todo el mundo, el 30% de las cuales ocurren en países en vías de desarrollo con falta de recursos sanitarios (1).

Según la OMS, tanto la incidencia, como la mortalidad por cáncer muestran una alta tendencia. Se estima que en 2040 habrá 27,5 millones de nuevos casos y 16,2 millones de muertes. Entre las causas que ocasionan este incremento destaca el envejecimiento de la población y el aumento en la esperanza de vida (1).

En Europa, una de las causas más frecuentes de cáncer son las neoplasias hematológicas, procesos malignos que afectan a los diversos tipos celulares implicados en el sistema hematopoyético. Entre estas neoplasias se incluyen los linfomas no Hodgkin (LNH), linfomas de Hodgkin (LH), Mieloma múltiple/Amiloidosis (MM/ AL), Leucemias agudas (LA), Leucemia linfática crónica (LLC), Síndromes mielodisplásicos/Leucemia mielomonocítica crónica (SMD/LMMC), Síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPC) y otros (2).

En cuanto a las neoplasias hematológicas en la provincia de Castellón, un estudio prospectivo reciente realizado por el Hospital Universitario General de Castellón concluye que desde el 12 de mayo de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2017 se registraron un total de 260 nuevos casos (3). También exponen que los Linfomas no Hodgking (LNH) fueron la neoplasia hematológica más frecuente, suponiendo casi la mitad de los casos, seguidos de MM/ AL (17%) y de las LA (14%).

### **1.2 Relación cáncer-función renal**

En España, la mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de cáncer es de 65 años, condicionando un mayor riesgo de desarrollar complicaciones con otras enfermedades como el fracaso renal agudo (FRA). Según el estudio epidemiológico EPIRCE (4), uno de cada cuatro pacientes mayores de 65 años ya presenta enfermedad renal crónica (ERC) grados 3-5, pudiendo repercutir en el tratamiento y evolución de la neoplasia. Por tanto, la enfermedad renal y las neoplasias comparten áreas de influencia mutua: el cáncer puede afectar al riñón, bien con lesiones glomerulares o como resultado del impacto tóxico de la quimioterapia;

y en sentido opuesto, los pacientes que requieren terapia renal sustitutiva con diálisis o trasplante renal poseen un riesgo oncológico incrementado por la inmunosupresión asociada (5).

Para valorar la función renal en el paciente oncológico y si presenta algún grado de ERC, se debe realizar una evaluación de la filtración glomerular (FG). Según las guías KDIGO (6,7), se define como ERC la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sin otros signos de enfermedad renal (**Anexo I**).

Podemos estimar el FG utilizando el aclaramiento de creatinina, a partir de su concentración en suero y orina de 24 horas. Sin embargo, una de las desventajas de esta prueba es que sobreestima el FG, además de la problemática que supone, tanto para el paciente como para los laboratorios la recogida de la orina durante 24 horas. Como consecuencia, y dado que el aclaramiento de creatinina no es más preciso salvo determinadas excepciones, se recomienda la estimación del FG a partir de ecuaciones, usando ciertos parámetros como la concentración de creatinina sérica, la edad y el sexo.

La ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration), utiliza métodos de creatinina estandarizados, proporcionando una mayor exactitud y capacidad predictiva del FG (especialmente entre valores de 60 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), así como la predicción de mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar ERC terminal (8). Esta ecuación ha mostrado superioridad frente a otras basadas en la concentración sérica de creatinina (MDRD), cistatina C o en la combinación de ambas. En conclusión, su uso está recomendado.

**Tabla 2.** Ecuación CDK-EPI simplificada para estimar FG

$$FG = 141 \times \min (Cr S/\kappa, 1)^\alpha \times \max (Cr S/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.993^{edad} \times 1.018 \text{ [si mujer]} \_ 1.159 \text{ [si raza negra]}$$

**Nota 1.** FG: filtrado glomerular; Cr S: creatinina sérica (mg/dL);  $\kappa$ : 0,7 para mujeres, 0,9 para hombres;  $\alpha$ : -0,329 para mujeres, -0,411 para hombres; Min: mínimo CrS/  $\kappa$ ; Max: máximo CrS/  $\kappa$ .

**Nota 2.** Adaptado de: Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 2009 May 5; 150:604-612

La ecuación CKD-EPI también puede ser utilizada con el fin de ajustar la dosis de fármacos y valorar estados de hiperfiltración, ya que identifica valores inferiores a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, que son los mayoritariamente susceptibles de necesidad de este ajuste de dosis (10).

Sin embargo, también presenta algunas limitaciones, por lo que su uso no se aconseja en pesos corporales extremos (IMC < 19 kg/m<sup>2</sup> o > 35 kg/m<sup>2</sup>), dietas especiales o malnutrición,

alteraciones de la masa muscular, amputaciones, menores de 18 años, hepatópatas, embarazadas y en el estudio de potenciales donantes de riñón (10). En estos casos se antepone la recogida de orina de 24 horas para el cálculo del aclaramiento de creatinina.

Las nuevas guías KDIGO 2016 sugieren la medida de cistatina C en adultos con FG entre 45 y 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sin otros marcadores de lesión renal, si se requiere una confirmación diagnóstica de ERC (10).

### 1.3 Planteamiento del problema

El fracaso renal agudo (FRA) es una complicación frecuente en los pacientes hospitalizados, pero sobre todo en pacientes oncológicos y sometidos a tratamiento quimioterápico (11). La incidencia de FRA en pacientes con neoplasias hematológicas alcanza el 68,5% usando los criterios RIFLE (risk, injury, failure, loss of function, end-stage kidney disease) (12).

El FRA se define como un deterioro súbito de la función renal que condiciona la pérdida del control de los electrolitos, el estado ácido base y el balance de fluidos, con posterior acumulación de productos de desecho nitrogenados que deberían ser eliminados por el riñón (13). Para el diagnóstico, las guías de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), sugieren cualquiera de los siguientes: a) aumento de la creatinina en suero por  $\geq 0,3$  mg/dl dentro de las 48 horas; o b) incremento de la creatinina sérica por  $\geq 1,5$  veces el valor inicial, que se sabe o presume que han ocurrido dentro de los últimos siete días, o c) disminución del volumen de orina  $< 0,5$  ml/kg/h durante seis horas. A partir de estos criterios, se puede clasificar a los pacientes según la gravedad de las lesiones (14).

Su etiología es frecuentemente multifactorial, siendo la causa más frecuente la hipoperfusión renal, seguido de la administración de fármacos nefrotóxicos y el uso de contraste (15,16).

La medicación quimioterápica constituye la primera línea de tratamiento en la mayoría de neoplasias hematológicas. El 50% de los medicamentos contra el cáncer se excretan predominantemente en la orina y el 80% de los pacientes reciben medicamentos potencialmente nefrotóxicos que precisan el ajuste de dosis (17). Además, la nefrotoxicidad de la mayoría de los agentes anticancerígenos aumenta drásticamente en presencia de Enfermedad Renal Crónica preexistente, reduciendo su actividad terapéutica y disminuyendo la calidad de vida de los pacientes. En consecuencia, es importante la determinación correcta del filtrado glomerular para

guiar las prescripciones, el ajuste de los agentes de quimioterapia y otras decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer.

Un aspecto a destacar de la quimioterapia es la posibilidad de desarrollar Síndrome de lisis tumoral (15), que cursa con alteraciones metabólicas (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperkalemia) y FRA. Aunque este síndrome puede aparecer con una gran variedad de tumores, se asocia sobretodo a ciertos tipos de linfomas indiferenciados, como el Linfoma de Burkitt o con leucemias, particularmente LLA. La quimioterapia induce la lisis de las células tumorales, que liberan potasio (K), fosfato (P) y ácidos nucleicos, cuyos productos de degradación se metabolizan como ácido úrico que precipita y cristaliza. Este mecanismo provoca toxicidad directa en las células epiteliales y endoteliales del riñón, ocasionando FRA. El uso profiláctico de Alopurinol intravenoso en sujetos en los que se prevea esta complicación ha demostrado una reducción de la incidencia de la nefropatía.

Algunas neoplasias también pueden involucrarse en el parénquima renal, aunque las secuelas clínicas son muy poco llamativas. En el 6-60% de las autopsias de pacientes diagnosticados de Linfomas Difusos se ha encontrado invasión renal, aunque solo el 0,5% desarrolló FRA, proteinuria o hematuria (18). En estos casos, la resolución de la clínica tras el uso de la quimioterapia demuestra que la causa subyacente era la infiltración linfática del riñón.

Sin embargo, sí que existe asociación entre FRA y ciertas neoplasias, ya que entre el 20-40% de pacientes con Mieloma Múltiple lo desarrollan. Asimismo, también presentan cierta susceptibilidad los pacientes que asocian hipercalcemia (15, 19).

Otros factores de riesgo han sido identificados en la literatura relacionados con el desarrollo de FRA, como la edad superior a 75 años, y la presencia de diabetes mellitus o hipertensión arterial (20).

Por tanto, la atención de los pacientes con neoplasias hematológicas desde el punto de vista nefrológico se basa en el reconocimiento de factores de riesgo, la optimización hemodinámica, y la prevención de la nefrotoxicidad inducida por quimioterápicos. Tanto el FRA como el tratamiento que implica, se asocian a una elevada morbi-mortalidad y, en consecuencia, a un peor pronóstico, por lo que la detección precoz permitirá establecer medidas de prevención secundaria que detengan su progresión.

#### **1.4 Objetivos**

El objetivo principal del estudio es valorar la incidencia del FRA en pacientes diagnosticados de neoplasias hematológicas.

Dentro de los objetivos secundarios, se pretende:

- Analizar la presencia de complicaciones asociadas al FRA: hospitalizaciones, infecciones y la necesidad de diálisis.
- Estudiar la influencia del FRA sobre las opciones terapéuticas.
- Estimar el incremento de la toxicidad de la quimioterapia relacionada con la situación de daño renal.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1 Diseño del estudio**

Se diseñó como un estudio observacional, analítico y retrospectivo, de carácter descriptivo.

### **2.2 Población de estudio**

Se incluyen en el estudio cien pacientes obtenidos de la base de datos proporcionada por el Servicio de Hematología y Unidad de Documentación, con fecha de inclusión entre el 1 de enero de 2020 y el 15 de marzo de 2020. El objetivo inicial del estudio era analizar todos los pacientes inscritos en el periodo de un año, pero solo se pudo incluir los comprendidos en las fechas mencionadas por la dificultad de acceso al hospital en época de pandemia COVID-19.

El periodo de seguimiento fue de 6 meses, desde el momento del diagnóstico de la neoplasia hematológica de cada paciente.

### **2.3 Criterios de selección**

Se incluyen a los pacientes mayores de 18 años, en cuya historia figura el diagnóstico de neoplasia hematológica y que están en seguimiento por el servicio de Hematología del Hospital General, perteneciente al Departamento de Salud de Castellón y a la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública de la Comunitat Valenciana.

Se entienden por criterios de exclusión: (1) pacientes que presentaban tumores sólidos, (2) aquellos pacientes que se encontraban en TRR al inicio del diagnóstico y (3) pacientes con trasplante renal.

## 2.4 Variables a estudio

1. Edad de los pacientes
2. Género
3. Raza
4. Factores de riesgo: Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial (HTA) e Hipercalcemia.
5. Función renal del paciente previa al diagnóstico: FG basal, presencia de ERC, y si ya estaba diagnosticada, estadio o causa (alteración estructural o funcional).
6. Albuminuria, estadio y sedimento.
7. Tipo de tumor, estadio y tratamiento administrado.
8. Creatinina cada uno de los 6 meses en seguimiento, diferencia de creatinina cada mes, episodios de FRA, FG mensual (calculada a partir de las fórmulas CDK-EPI).
9. Alteraciones electrolíticas, número de pruebas con contraste, hospitalizaciones y su motivo, necesidad de diálisis, infecciones, modificación de la terapia oncológica.
10. Éxito y causa.

### 2.4.1 Variables demográficas

Se registraron las variables demográficas como la edad, el género, la raza y factores de riesgo (diagnóstico de DM e HTA), a fecha de diagnóstico de la neoplasia hematológica. También se tuvo en cuenta el tipo de tumor y el estadio, así como el tratamiento instaurado.

### 2.4.2 Índices de gravedad

Para evaluar la progresión de la función renal del paciente durante el tratamiento de la neoplasia, se utilizó la ecuación CDK-EPI. A partir de la creatinina sérica (Cr S) basal y otros parámetros, se obtuvo el Filtrado Glomerular estimado mediante la ecuación en el momento del diagnóstico. Asimismo, se recogieron datos sobre la presencia de alteraciones estructurales, (monorreno presenciado en pruebas de imagen, o trasplante renal a partir de la historia clínica); así como funcionales (sedimento, albuminuria y su cuantificación).

### **2.4.3 Variables clínicas**

A partir de la Historia Clínica del paciente, se examinó si los pacientes tenían el diagnóstico de algún episodio de FRA durante los meses de seguimiento. Igualmente, se constató, el número de pruebas con contraste a los que fueron sometidos, si precisaron hospitalización y cuál fue el motivo, la necesidad de terapia de reemplazo renal (TRR), modificación de la terapia oncológica establecida, así como si presentaron infecciones, o fallecieron.

### **2.4.4 Variables de laboratorio**

Se registraron las determinaciones de creatinina sérica mensuales desde el momento del diagnóstico, a partir de las que se obtuvo la diferencia entre cada uno de los meses. Igualmente se anotó el FG a partir de las fórmulas CDK-EPI para valorar su evolución.

Además, se valoraron las alteraciones electrolíticas que presentaban los pacientes durante el seguimiento (Na, K, Ca, Cl, P).

## **2.5 Recogida de datos y aspectos éticos**

Este trabajo recibió un dictamen favorable por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIM) del Hospital General Universitario de Castellón, para poder recoger y utilizar la información pertinente para completar el estudio, bajo la supervisión del personal médico del Servicio de Nefrología.

Todos los datos se han obtenido de manera retrospectiva de la historia clínica electrónica y de la base de datos interna del Servicio de Hematología del Hospital General Universitario de Castellón (Orión), así como de la base de datos del Hospital Provincial (Kewan). La información de identificación de los pacientes se reemplazó con códigos por términos de privacidad. Las variables clínicas y de laboratorio se obtuvieron de manera retrospectiva de la historia clínica electrónica, y se introdujeron en una base de datos creada en el programa Excel.

Se recogen los datos al momento del diagnóstico de la neoplasia hematológica, y posteriormente de manera mensual, hasta completar un periodo de seis meses.

Para garantizar la confidencialidad y la protección de datos, con garantía de los derechos digitales, toda la información obtenida en el presente estudio se archivó en un fichero de forma anónima según la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre.

Aunque está previsto que los resultados obtenidos deriven en publicaciones posteriores relacionadas con la línea de trabajo expuesta, continuadas por los miembros del Servicio de

Nefrología del Hospital General Universitario de Castellón; no se facilitarán datos que permitan la identificación de los pacientes.

El presente estudio, al tratarse de un proyecto retrospectivo, no requiere la aceptación de hoja informativa ni consentimiento informado de los pacientes que se incluyen, ya que no implica intervenciones o pruebas adicionales para ellos.

El conjunto de investigadores de este proyecto no tuvo ningún conflicto de intereses con respecto a la investigación, autoría y / o publicación de este artículo. Por ello, se procedió a la recogida de información, que se llevó a cabo durante los meses de diciembre de 2020 hasta febrero de 2021.

Tras completar la base de datos, se inició el análisis estadístico, y con ello la obtención de resultados y las conclusiones derivadas de los mismos.

### **3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete IBM SPSS Statistics versión 26. Se realizó un estudio descriptivo de las variables comentadas previamente.

Para aquellas variables cuantitativas que seguían una distribución normal, los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables categóricas se presentan como porcentajes.

Para valorar la relación entre variables de tipo cualitativo se utilizaron el test Chi-cuadrado. Sin embargo, para aquellas variables dicotómicas en las que la muestra era excesivamente pequeña (valores  $\leq 5$  en la tabla de contingencia de  $2 \times 2$ ) y no se cumplían las condiciones necesarias para la aplicación del test Chi-cuadrado, se emplearon el test exacto de Fisher para el contraste de hipótesis. Se estableció el nivel significativo ( $\alpha$ ) en 0,05.

Después de ajustar los factores demográficos, se estimó la Odds Ratio para valorar la medida de asociación entre las diferentes variables y el intervalo de confianza del 95% de los posibles factores de riesgo de FRA.

### **4. RESULTADOS**

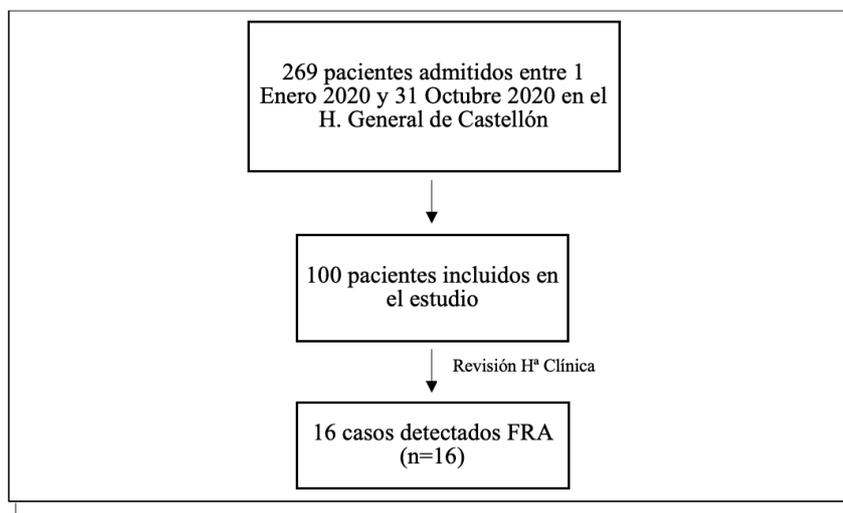
100 pacientes fueron sometidos a nuestro estudio, coincidiendo con los criterios de inclusión. La edad media era de  $61,4 \pm 12,7$  años y cerca de dos tercios de los participantes eran hombres ( $n=61$ ). La totalidad de los pacientes pertenecían a la raza leucoderma.

Entre los antecedentes médico-quirúrgicos, destaca la presencia de hipertensión arterial (23%) y diabetes mellitus (16%). También se analizó el  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en el momento del diagnóstico oncológico con una incidencia del 17%.

Además, se recogieron datos sobre el tipo de neoplasia que presentaba cada paciente. El 54% fueron diagnosticados de Linfomas, el 25% de Leucemias, el 15% Mieloma Múltiple y el 6% de otras neoplasias (Macroglobulinemia de Walderstrom, Síndrome Mielodisplásico y Gammapatía Monoclonal de significado incierto).

#### 4.1 INCIDENCIA DE FRA

Durante los 6 meses de seguimiento, en total 16 pacientes fueron diagnosticados de FRA en algún momento del tratamiento, como se muestra en la **Figura 1**. Se calculó la incidencia de FRA como 16%. Ningún paciente con diagnóstico de FRA requirió TRR en el periodo de estudio.

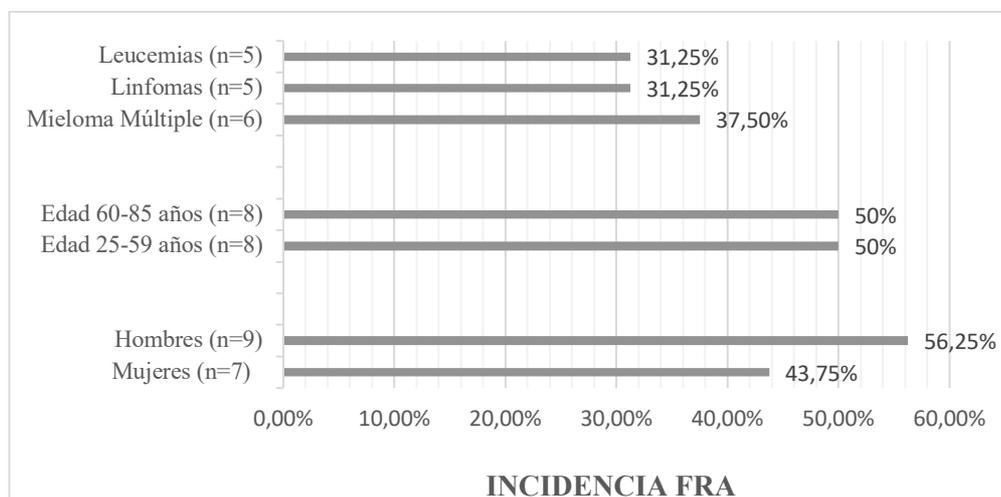


**Figura 1.** Diagrama de selección de pacientes

La **Figura 2** expone la distribución por género, tipo de neoplasia y edad en los pacientes con FRA. 9 de ellos eran hombres y 7 mujeres. Se comparó la incidencia por género mediante el contraste de hipótesis Chi-Cuadrado, y se observó que las diferencias no eran estadísticamente significativas ( $p: 0,670$ ).

La media de edad de los pacientes con FRA era de  $61,3 \pm 12,8$  años. Clasificamos a los pacientes en dos grupos de edad, y se encontró que la incidencia de FRA se distribuía de forma uniforme (50%) en el grupo más joven hasta (50%) en los pacientes con edad superior a 60 años en nuestra muestra. Se compararon ambos grupos, pero ninguno resultó más vulnerable a FRA ( $p: 0,169$ ).

El Mieloma Múltiple (37,5%) presenta la tasa de mayor incidencia de FRA, seguido por Linfomas (31,25%) y Leucemias (31,25%). Comparado con otras neoplasias, los pacientes diagnosticados de MM presentaron una susceptibilidad a FRA significativamente superior (OR= 5,7, IC 95% = 1,63-19,83).



**Figura 2.** Incidencia FRA con variables demográficas (n=16).

En la **Tabla 3**, se recogen los datos clínicos asociados a la incidencia de FRA. Tal y como se muestra, la previa presencia de Hipercalcemia (Calcio sérico >8,5 mg/dl) y FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, fueron los mayores contribuyentes para el desarrollo posterior de FRA, con OR=20, IC 95%= 4,91-81,35 y OR=8,33, IC 95%= 2,51-27,64 respectivamente.

Se comparó también la incidencia de FRA en pacientes con otras comorbilidades, incluyendo DM e HTA. El test de Fisher reveló que ni DM (p: 0,456) ni HTA (p: 0,516) resultaron estadísticamente significativas.

También se analizó la repercusión del FRA sobre el riesgo de experimentar complicaciones tales como el ingreso hospitalario y el desarrollo de infecciones. Se demostró que estos pacientes no eran más susceptibles de ser hospitalizados durante el periodo de seguimiento (p:0,357). Del mismo modo, tampoco se evidenció asociación para presentar infecciones (p:0,583). En cambio, sí que se observaron relaciones positivas entre FRA y futuras alteraciones electrolíticas (OR=30,03, IC 95%=1,74-516,88).

En último lugar, se examinó la variable modificación del tratamiento, encontrando una susceptibilidad incrementada en aquellos pacientes diagnosticados de FRA (OR=7,02, IC 95%=2,22-22,2).

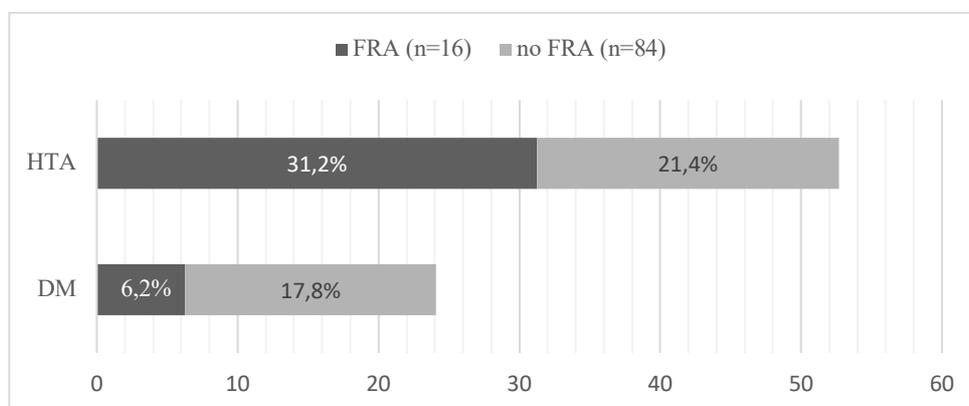
Durante el periodo de tiempo analizado, no se produjo ninguna defunción de los pacientes estudiados.

**Tabla 3.** Factores clínicos asociados a FRA

<i>Incidencia FRA (n=16)</i>					
	Total (n=100)	n (%)	OR	IC 95%	p
<b>Comorbilidades</b>					
DM	16	1 (6,25%)	0,30	0,03-2,50	0,456
HTA	23	5 (21,7%)	1,66	0,51-5,41	0,516
FG<60	17	8 (47,0%)	8,33	2,51-27,54	<0,001
Hipercalcemia	12	8 (66,6%)	20	4,91-81,35	<0,001
Neoplasia MM	14	6 (42,8%)	5,7	1,63-19,83	0,003
Riesgo hospitalización	90	16 (17,7%)	4,65	0,25-83,41	0,357
Infecciones	39	5 (12,8%)	0,66	0,21-2,09	0,583
Modificación tratamiento	22	9 (40,9%)	7,02	2,22-22,2	<0,001
Alteración electrolítica	61	16 (26,2%)	30,03	1,74-516,88	<0,001

**Nota 1.** FRA: Fracaso Renal Agudo. DM: Diabetes Mellitus. HTA: Hipertensión arterial. FG: filtrado glomerular. MM: Mieloma Múltiple. OR: Odds Ratio. IC: Intervalo confianza. P: P-valor.

Finalmente, se procedió a comparar la incidencia de comorbilidades tales como DM e HTA entre los pacientes de nuestra muestra que habían desarrollado FRA y en aquellos que no. La **figura 3** muestra que el porcentaje de diabéticos en el grupo con FRA es menor que en el conjunto de pacientes no-FRA (6,25% vs 17,85%). Por tanto, DM no es un factor determinante para la lesión renal en nuestra muestra.



**Figura 3.** Comparativa comorbilidades en pacientes con FRA vs no-FRA.

## 5. DISCUSIÓN

A la vista de los resultados y en comparación con los datos publicados por otros autores (12), en nuestro estudio se observa un número relativamente inferior de pacientes diagnosticados de FRA (16%) en relación con la población mundial (68,5%). Aunque la incidencia global muestra una gran dispersión dependiendo de la población estudiada, así como de los criterios diagnósticos utilizados (RIFLE, AKIN, KDIGO), la diferencia con nuestra muestra la podemos asignar a dos motivos.

En primer lugar, por la escasez del diagnóstico de FRA en el registro de las historias clínicas. Con frecuencia, los aumentos de la creatinina sérica (Cr S) que experimentan los pacientes no se recogen en la evolución, especialmente si no implica un manejo diferente, como ser tratado por el Servicio de Nefrología o someterse a TRR. Esto conduce a que el diagnóstico figure en menor frecuencia en nuestra muestra.

El segundo problema del infradiagnóstico, es el complejo empleo de las escalas diagnósticas en pacientes que no están ingresados. Tal y como se comentó previamente, las guías internacionales KDIGO requieren un aumento de la creatinina en un periodo de 48 horas, o disminución del volumen de diuresis en las 6 horas previas. Aunque los pacientes oncológicos requieren elevados controles analíticos, la mayoría no tienen valores de creatinina de referencia en las últimas horas para aplicar los criterios KDIGO de forma precisa. Esto supone que el diagnóstico de FRA se fundamenta en el juicio clínico, de tal manera que pacientes con cifras de creatinina sérica elevadas han quedado excluidos del diagnóstico. Esto se traduce en una escasa adherencia a las guías internacionales, y deficiente pronóstico.

La edad media de los pacientes con FRA en nuestro estudio ( $61,3 \pm 12,8$ ) fue similar a la de la literatura consultada (58,9 años) (21). Del mismo modo, la incidencia también resultó superior en los hombres (56,25%), coincidiendo con los datos epidemiológicos globales.

La incidencia de FRA es frecuente en pacientes hospitalizados, y especialmente si es secundaria a neoplasias hematológicas. En nuestra muestra, la incidencia era estadísticamente superior en pacientes con Mieloma Múltiple (37,5%), demostrándose la vulnerabilidad de este grupo frente al resto de neoplasias. Esta asociación concuerda con los estudios previamente consultados, en los que se concluye que FRA está presente en el MM en el 20-40%, asociándose a un peor pronóstico (19). También concilia con el manejo médico, ya que la solicitud de pruebas complementarias para valorar la función renal era superior en este conjunto de pacientes.

Asimismo, en nuestro estudio se concluyó que uno de los factores de riesgo que más influían en el desarrollo posterior de FRA era la Hipercalcemia ( $p: <0,001$ ), que se relaciona de forma estrecha con el Mieloma Múltiple. En el MM, la activación de los osteoclastos aumenta la resorción ósea produciendo hipercalcemia (19). Al tratarse de un factor de riesgo modificable y fácilmente monitorizable, se recomienda iniciar de forma precoz las medidas terapéuticas (15).

Es importante recalcar como factor de riesgo, la presencia de un filtrado glomerular inferior a  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en el momento del diagnóstico ( $p: <0,001$ ), que se puede explicar por una menor reserva funcional preexistente y por la mayor asociación con otras comorbilidades (fallo cardiaco, procesos infecciosos, depleción de volumen...) (22). Por otra parte, estudios en la literatura han demostrado que los episodios de FRA aceleran la progresión de ERC (23), por lo que se recomienda un control especial en estos pacientes.

Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio retrospectivo muestran que no existe relación estadísticamente significativa entre HTA o DM y FRA. Estos hallazgos no se ajustan a otras publicaciones (20), no obstante, se puede justificar con que la prevalencia de HTA en nuestra muestra (23%) resulta bastante inferior en comparación a la prevalencia en España (49,9%) (24).

Diversos estudios (25) recomiendan realizar exámenes físicos, de imagen y análisis de laboratorio como el sedimento urinario, al inicio de la quimioterapia. En nuestra investigación se utilizó esta técnica en un 22% de pacientes en seguimiento, quedando prácticamente relegada a aquellos diagnosticados de MM. Debido a que la muestra para el análisis estadístico era poco representativa ( $n=22$ ), y aunque 19 de las pruebas se consideraron alteradas, mostrando proteinuria, no hemos podido analizar el sedimento como dato pronóstico de FRA. El sedimento urinario es una prueba económica y poco cruenta, que aporta información relevante sobre la función renal, por lo que se debería solicitar en todos los casos candidatos a tratamientos nefrotóxicos, tal y como sugiere la literatura consultada.

En más de la mitad de los casos de modificación del tratamiento, el desencadenante fue el deterioro de la función renal y aumento brusco de la creatinina sérica. La mayoría, precisaron un cambio en la velocidad de infusión intravenosa del Metrotexato (MTX), quimioterápico empleado a dosis altas en el tratamiento de diversas neoplasias hematológicas. Dado que se conocen los efectos renales del MTX, y que sus concentraciones plasmáticas son el mejor valor predictivo de toxicidad (26), todos los pacientes fueron monitorizados y diagnosticados de FRA precozmente. Ninguno precisó terapia de reemplazo renal (TRR) para el tratamiento del FRA. En consecuencia, para infusiones posteriores de MTX, se emplearon medidas profilácticas con hidratación, alcalinización urinaria y administración de ácido fólico.

Durante el estudio del paciente oncológico, resulta de gran utilidad la información obtenida de procedimientos radiológicos con contrastes yodados, tanto para el diagnóstico como para la evolución de la enfermedad (27). Sin embargo, la dosis acumulativa de contraste aumenta el riesgo de lesión renal, especialmente si se repite el procedimiento en un periodo inferior a las 36-72h (5). En nuestro estudio, se analizó el número de pruebas con contraste realizadas, aunque no se pudo asociar con un mayor riesgo de FRA por diferentes motivos.

El primero es que el número de pruebas resultó superior en pacientes con neoplasias concretas, a destacar los Linfomas, o en casos con peor pronóstico, para valorar la extensión de la enfermedad. Partiendo de que estas pruebas no son una constante en los pacientes, solo podemos concluir que la asociación con FRA se trata de una relación causal.

Por otra parte, una de las posibles limitaciones del estudio, común a otros análisis retrospectivos, es la falta de registro de variables que pueden influir en los resultados, como el grado de hidratación, la dosis y vía de administración del contraste o el uso de fármacos concomitantes que pueden repercutir en el desarrollo de FRA. Es por ello, que la relación entre las variables no se puede establecer fácilmente, especialmente si tenemos en cuenta la restricción de la muestra analizada.

## 6. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos en nuestro estudio, se derivan las siguientes conclusiones:

-La incidencia de FRA en pacientes con neoplasias hematológicas en el Hospital General Universitario de Castellón es del 16%. Se trata de una entidad infradiagnosticada en comparación con los registros de incidencia mundial.

-Los pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple son el grupo más vulnerable para el desarrollo de FRA en comparación con otras neoplasias. Asimismo, aquellos con  $FG < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y con hipercalcemia están más predispuestos.

-Las guías internacionales KDIGO no son un criterio eficaz para el diagnóstico de FRA en pacientes que no están hospitalizados cuando sucede el episodio. Son necesarios otros métodos diagnósticos para aumentar la adherencia entre el personal médico.

-Se recomienda el uso de exámenes analíticos, entre los que destaca el sedimento urinario, que permitan optimizar la función renal a todo paciente, tanto al inicio del tratamiento como durante el seguimiento. La aplicación de esta prueba como screening permitirá un diagnóstico

precoz, y un inicio más temprano de medidas de prevención adecuadas para evitar el desarrollo de este.

-Se ha podido relacionar FRA con un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones tales como alteraciones electrolíticas y modificaciones en el tratamiento oncológico establecido. Esto demuestra que FRA es una entidad que aumenta la morbilidad en los pacientes con neoplasias.

De este estudio se han concluido las premisas previamente expuestas. Sin embargo, y dadas las limitaciones ya explicadas, resulta necesario continuar con análisis posteriores que permitan contrastar las hipótesis y describir los factores de riesgo para las neoplasias hematológicas.

## **7. AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo se realizó bajo la supervisión del Dr. Pons Prades, al que quiero expresar mi agradecimiento por la dedicación y tiempo que le ha destinado, así como respeto a mis sugerencias e ideas.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. 2021
2. Marcos-Gragera R, Vilardell Gil L, Izquierdo Á, Masuet C, Gardella S, Lluís Bernado et al. Incidencia poblacional de las neoplasias linfoides según el subtipo histológico (Clasificación de la OMS) en Girona, 1994-2001. *Med Clin (Barc)* 2006;126(1):5-12
3. Gascón A, Lancharro A, Clavel J, Linares MD, Cañigral C, Mas M et al. Registro epidemiológico de las neoplasias hematológicas en los departamentos de salud de Castellón y la Plana. *Hospital Universitari General de Castelló*. 2017
4. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86
5. Francisco LM, Macia M, Alonso F, García P, Gutiérrez E, Quintana LF et al. Onconeurología: Conexión cáncer y riñón. *Nefrología*. 2019;39(5):455-562
6. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(3):302-16
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl* 2012;2(1):1-38.
8. Shigeo H, Mototsugu O, Nangaku M, Yasuda Y, Komatsu Y, Ishioka C et al. Guidelines for treatment of renal injury during cancer chemotherapy. *Clin Exp Nephrol* (2018) 22:210–244
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro A, Feldman H et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5; 150:604-612.
10. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bóver J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(2):243-62
11. Francisco ALM, Fernández E, Cruz JJ, Casas MT, Gómez-Gerique J, León A et al. Under-recognized renal insufficiency in hospitalized patients: implications for care. *Eur J Intern Med*. 2010; 21(4): 327-32.
12. Malyszko J, Bamias A, Danesh FR, Debska-Slizien A, Gallieni M, Gertz MA et al. KDIGO controversies conference on onco-nephrology: kidney disease in hematological malignancies and the burden of cáncer after kidney transplantation. *Kidney International* (2020) 98, 1407–1418.

13. Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky PatAw. Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004 May; 8(4): p. 204-212
14. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: p. 1-138
15. Benjamin D. Humphreys, Robert J. Soiffer, Colm C. Magee; Renal Failure Associated with Cancer and Its Treatment: An Update. *J Am Soc Nephrol* 16: 151–161, 2005
16. Hong S-I, Ahn S, Lee Y-S, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with active cancer undergoing contrast-enhanced computed tomography. *Support. Care Cancer* 2016;24(3):1011-1017
17. Launay-Vacher V, Spano JP, Janus N, Gligorov J, Ray-Coquard I, Oudard S, et al; Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study Group. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the BIRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;70:124-33
18. Lam AQ, Humphreys BD. Onco-Nephrology: AKI in the cancer patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1692–1700, 2012.
19. Heras M, Saiz A, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Zurita P, Urrego C. Mieloma múltiple, hipercalcemia severa, insuficiencia renal aguda y fallo multiorgánico por calcinosis. *Nefrología* 2011;31(2):218-40
20. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:691013
21. Hernández A, Lavilla FJ, Pujante D, Martín P, Rossich E, García-Fernández N et al. Estudio unicéntrico prospectivo observacional abierto sobre fracaso renal agudo. Diferencias entre en fracaso renal agudo extrahospitalario y el intrahospitalario. *Nefrología* 2004;24(5):97-98
22. Tejera D, Varela F, Acosta D, Figueroa S, Benencio S, Verdaguer C et al. Epidemiology of acute kidney injury and chronic kidney disease in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):444-452
23. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:223-8.
24. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Venga F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio diabet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572–578

25. Jhaveri KD, Wanchoo R, Skhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse renal effects of novel molecular oncologic targeted therapies: a narrative review. *Kidney Int Rep* 2017; 2: 108-123
26. Fernández-Megía MJ, Alós M, Terol MJ. Manejo de la intoxicación por metrotexato: a propósito de un caso. *Rev Farm Hosp* 2004;28(5): 371-374.
27. Francisco ALM, Arias M, Pérez-Valderrama B, Sebastia C. Lesión renal aguda poscontraste en pacientes con cáncer. *Nefrologia* 2019;39(6):563–567
28. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron. Clin. Pract.* 2014;127(1-4):94-100
29. Levey A. Defining AKD: The spectrum of AKI, AKD and CDK. En: Ravindra L. AKI & CRRT 2021. The 26th international conference on advances in critical care nephrology; 2021 Feb 28- March 5. San Diego, California.
30. Li Y, Chen X, Wang Y, Hu J, Xu J, Jiang W et al. Epidemiology of acute kidney injury and associated factors among patients with malignancy: analysis of hospital inpatient database in Shanghai, China. *Journal of Onco-Nephrology* 2019;3(1): 39–48

## 9. ANEXO

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos ERC según guías KDIGO

*Presencia alteraciones estructurales o funcionales (durante > 3 meses)*

FG disminuido	FG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
	Albuminuria elevada
	Sedimento urinario alterado
Marcadores daño renal	Alteración estructura histológica
	Alteración estructural en pruebas de imagen
	Alteración electrolítica o de origen tubular
	Trasplante renal

**Nota 1.** ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular

**Nota 2.** Adaptado de: Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bóver J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2014;34(2):243-62