



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**INCIDENCIA DE ENFERMEDAD RENAL
AGUDA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS
EN EL HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN DEL
1/01/2020 AL 7/02/2020**

**SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN**



Curso 2020-2021

**AUTORA: Mireia Rodríguez Torregrosa
TUTOR: Dr. José Ramón Pons Prades**

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



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: INCIDENCIA DE ENFERMEDAD RENAL AGUDA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN DEL 1/1/2020 AL 7/2/2020

ALUMNO/A: MIREIA RODRÍGUEZ TORREGROSA

DNI: 23885822T

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):

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mi tutor, el Dr. José Ramón Pons Prades, jefe del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario de Castellón, por su atención, dedicación y entrega en la realización de este trabajo.

Agradecer también al servicio de Nefrología del Hospital General Universitario de Castellón por su colaboración y ayuda durante todo el proceso de recogida de datos.

ÍNDICE

Abreviaturas	5
Resumen y palabras clave	6
Abstract and key words	7
Extended summary	8
1. Introducción	11
1.1. Generalidades	11
1.2. Planteamiento del problema	15
1.3. Objetivos.....	15
2. Material y Métodos	16
2.1. Diseño	16
2.2. Población de estudios	16
2.3. Criterios de selección.....	16
2.4. Recogida de datos	16
2.5. Variables del estudio	17
2.6. Análisis estadístico	19
3. Resultados	20
3.1. Generalidades	20
3.2. ¿Los factores de riesgo influyen en que un paciente pueda desarrollar un episodio de AKD/ERA?	23
3.3. ¿Tener ERA condiciona a desarrollar más complicaciones?.....	24
4. Discusión	25
4.1. Incidencia y diagnóstico de ERA en pacientes oncológicos	25
4.2. ¿Qué factores influyen en el desarrollo de ERA en pacientes oncológicos?	26
4.3. ERA y tratamiento con Platinos	27
4.4. ERA y complicaciones	28
4.5. Límites del estudio.....	28
5. Conclusiones	29
6. Bibliografía	30
7. Anexos	32
7.1. <u>Anexo 1</u> : Clasificación de AKI, AKD y CKD según la Conferencia KDIGO en 2021	32
7.2. <u>Anexo 2</u> : Examen rutinario recomendado en el tratamiento con terapias dirigidas	33

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

1. **Tabla 1.** Incidencia del FG < 60 mL/min en pacientes diabéticos, hipertensos, varones y mayores de 60 años durante un período de 6 meses 20
2. **Tabla 2.** Distribución en frecuencias de los tumores sólidos de la muestra 21
3. **Tabla 3.** Distribución en frecuencias de los tratamientos antineoplásicos en la población a estudio 21
4. **Tabla 4.** Porcentaje de pacientes oncológicos sometidos a alguna intervención quirúrgica durante el estudio 22
5. **Tabla 5.** Incidencia de ERA en función de los factores de riesgo presentados por los pacientes oncológicos de la muestra durante un período de 6 meses 23
6. **Tabla 6.** Incidencia de episodios de ERA distribuidos en función del tipo de tumor que presentan y número de intervenciones quirúrgicas y pruebas de contraste a las que han sido sometidos en los pacientes oncológicos de la muestra durante un período de 6 meses . 24
7. **Tabla 7.** Incidencia de episodios de ERA en los pacientes oncológicos tratados con platino durante un periodo de 6 meses 24
8. **Tabla 8.** Incidencia de complicaciones en los pacientes de la muestra durante un periodo de 6 meses 25
9. **Tabla 9.** Incidencia de complicaciones en pacientes oncológicos que han presentados por lo menos un episodio de ERA durante un periodo de 6 meses 25

FIGURAS

1. **Figura 1.** Proceso diagnóstico de AKD 20
2. **Figura 2.** Distribución de los factores de riesgo para desarrollar ERA en la población de la muestra..... 21
3. **Figura 3.** Numero de episodios de ERA presentados por la población de la muestra durante un período de 6 meses..... 22

ABREVIATURAS

FRA: Fracaso Renal Agudo

ERA: Enfermedad Renal Aguda

ERC: Enfermedad Renal Crónica

AKI: Acute Kidney Injury

AKD: Acute Kidney Disease

TC: Tomografía computarizada

SEN: Sociedad Española de Nefrología

ISN: Sociedad Internacional de Nefrología

HTA: Hipertensión Arterial

DM: Diabetes Mellitus

FG: Filtrado Glomerular

EPIRCE: Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España

ENRICA: Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España.

NICE: National Institute for health and Care Excellence

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Enfermedades renales y oncológicas se hayan en una relación bidireccional, de hecho, ya ha sido demostrado que una puede ser considerada factor de riesgo de la otra. Sin embargo, hoy en día, son pocos los estudios que valoren la incidencia de la enfermedad renal aguda en los enfermos con cáncer de tumores sólidos. De este modo, el presente estudio, se ha basado en el análisis de una base de datos compuesta por pacientes remitidos al servicio de Oncología del Hospital Provincial Universitario de Castellón entre el 1/1/2020 y el 7/2/2020. Atendiendo a los criterios KDIGO, se determinó la incidencia de la ERA (en sus términos anglosajones AKD) en este grupo de pacientes. Posteriormente se estudiaron los factores y complicaciones asociadas al desarrollo de esta patología. A pesar de ciertas limitaciones secundarias al tamaño de la muestra, los resultados mostraron una incidencia de 8,16% de ERA en la población estudiada. A través de un análisis estadístico, se determinó que tanto sexo varón, hipertensión y la presencia de un sedimento patológico en el momento del diagnóstico de la neoplasia, están asociados a un mayor riesgo de desarrollo de ERA. Además, se observó una incidencia superior de ERA en los pacientes con tumores urológicos y sometidos a un mayor de pruebas con contraste. Por último, se determinó que el desarrollo de ERA en pacientes oncológicos se asocia a un número más alto de complicaciones: estos pacientes tienen 11,97 y 10,50 veces más riesgo de presentar infecciones y alteraciones electrolíticas respectivamente. A pesar de que los resultados obtenidos parecen indicar una clara relación entre enfermedad renal aguda y la enfermedad oncológica, es importante realizar más análisis y estudios ampliando tanto el tamaño muestral como el número de variables. Consiguiendo de esta manera, profundizar y aumentar los conocimientos en el campo, para poder desarrollar estrategias de prevención de la aparición de enfermedad renal aguda en pacientes oncológicos.

Palabras clave: Enfermedad renal aguda; cáncer; neoplasia; tumor sólido oncología; nefrología;

ABSTRACT AND KEY WORDS

Renal and oncological diseases have a bidirectional relationship, in fact, it has already been demonstrated that one can be considered a risk factor for the other. However, nowadays, there are few studies that assess the incidence of acute kidney disease in patients with solid tumor cancer. Thus, the present study was based on the analysis of a database composed of patients referred to the Oncology Department of the Hospital Provincial Universitario de Castellón between 1/1/2020 and 7/2/2020. According to the KDIGO criteria, the incidence of AKD in this group of patients was determined. Subsequently, the factors and complications associated with the development of this pathology were studied. Despite certain limitations secondary to the sample size, the results showed an incidence of 8.16% of AKD in the population studied. Through statistical analysis, it was determined that both male sex, hypertension and the presence of a pathological sediment at the time of diagnosis of the neoplasm are associated with a higher risk of developing ARD. In addition, a higher incidence of ARD was observed in patients with urological tumors and who underwent a greater number of contrast tests. Finally, it was determined that the development of ARD in oncological patients is associated with a greater number of complications: these patients have 11.97 and 10.50 times more risk of presenting infections and electrolyte disturbances, respectively. Although the results obtained seem to indicate a clear relationship between acute kidney disease and oncologic disease, it is important to carry out further analyses and studies expanding both the sample size and the number of variables. In this way, it will be possible to deepen and increase knowledge in the field in order to develop strategies to prevent the appearance of acute kidney disease in oncologic patients.

Keywords: acute kidney disease; cancer; neoplasm; solid tumor oncology; nephrology

EXTENDED SUMMARY

1. Background

AKI is one of the most frequent complications among cancer patients. As a consequence of their inefficient renal function, this group of patients has more restricted access to anticancer therapies, which alters the prognosis. It has been estimated that in this type of patients, the overall incidence of AKI and its associated mortality was 21.3% and 25.7%, respectively. Previous studies have shown that the AKI-cancer relationship is influenced by malignant infiltrations, tumor lysis syndrome, radiocontrast or nephrotoxic drugs. Other risk factors were age, CKD, urinary obstructions and sepsis. In addition, the development of AKI poses a heavy burden on healthcare resources and prolongs hospitalization time and costs.

In 2015, the International Society of Nephrology (ISN) set a goal to "Reduce preventable deaths to zero by 2025." (14) In this regard, understanding the epidemiology of AKI in oncology patients and identifying risk factors would be of great help in developing proactive strategies in preventing AKI in oncology patients. It is therefore necessary to expand the studies that demonstrate the relationship between oncologic processes and nephrologic pathologies, in order to demonstrate the higher incidence of acute renal failure in this group of patients.

This would make it possible to improve nephrological care for oncological patients and thus achieve an increase in the survival of cancer patients and the continuous appearance of new therapeutic tools. These are two factors that make close and immediate monitoring of the possible complications that this type of patient may suffer essential.

Keeping a registry is one of the first steps in studying a problem and being able to prevent it. In this way, the aim of this study is to evaluate the renal function of oncology patients in Castellón, and thus assess whether this group of patients has more episodes of acute renal failure. This allows us to study which factors, both individual and linked to the oncological process, may be associated with the development of this process.

2. Objectives

The main objective of the study is to evaluate the incidence of acute renal failure in adult patients with solid tumor cancer.

- The factors associated with the development of this disease will be evaluated.
- We will analyze the presence of complications associated with renal failure: hospitalizations, infections, need for dialysis.
- The influence of acute renal failure on therapeutic options will be evaluated.
- We will study the increased toxicity of chemotherapy related to the situation of renal damage.

3. Research Design and Methods

To assess the incidence of acute renal failure, a review of all patients referred to the Oncology Department of the Provincial Hospital of Castellón during a period of 6 months was carried out. A follow-up was made every 30 days, in order to evaluate the evolution of renal function.

During the first phase of the project, data were collected from 100 patients. For this purpose, the respective clinical histories and monthly analyses were studied. Thanks to this, according to the KDIGO criteria, the AKD episodes presented by the patients were diagnosed.

During the second phase of the project, a statistical analysis was performed with the SPSS program. Qualitative variables were expressed as counts and percentages. As this was a retrospective study, the possible association of the variables was evaluated using the OR, taking into account the p-value and 95% confidence interval. Significance was determined by means of the Chi² or Fisher's test in which the relationship between the variables was evaluated.

4. Results and conclusions

In relation to the above, we draw the following conclusions:

- This study has made it possible to determine the incidence of acute kidney disease in oncological patients. Thus, the results show that 8,16 % of oncological patients develop AKD.
- It has been shown that male subjects, hypertensive and with pathological sediment at the time of tumor diagnosis, have a higher risk of developing AKD.
- Patients with neoplasms affecting the urinary tract are more susceptible to developing AKD.

- The number of contrast tests that patients undergo is related to renal function. Thus, patients who undergo more than three contrast tests during a six-month period are at higher risk of developing AKD.
- Those oncology patients who develop episodes of AKD have a higher risk of developing complications. The results show that this group of patients has a higher incidence of infections and electrolyte disturbances.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades

1.1.1. Cáncer y enfermedad renal

En Europa se detectan 3.7 millones de casos nuevos de cáncer cada año. Se trata de la segunda causa de muerte y morbilidad en Europa. En el momento del diagnóstico, los pacientes tienen de media 65 años. Según las estadísticas, de esta franja, tan solo el 47% de los pacientes superará la enfermedad (1). Ante estas cifras, parece claro que existe una relación de causalidad entre la edad y el desarrollo del cáncer y que ésta se presenta como un factor determinante en el devenir de la enfermedad. Sin duda, esto se debe a que los pacientes mayores de 65 años suelen presentar otras enfermedades, agudas o crónicas, que dificultan la superación del cáncer. (2)

Para ilustrar este razonamiento podríamos referirnos al estudio EPIRCE realizado en España (3). Según el estudio, el 23% de los pacientes mayores de 65 años presenta una enfermedad renal crónica (ERC). Sobre esta enfermedad, el estudio ENRICA de 2018, confirma que la edad es un factor determinante para su desarrollo. Si analizamos la prevalencia de cáncer y ERC por edad, encontramos una clara coincidencia entre ambas patologías. Por lo tanto, cuanto mayor sea el paciente de cáncer más alta será la probabilidad de que padezca una ERC y por tanto de que el tratamiento de ambas enfermedades se complique. (4)

Podría decirse que las enfermedades renales y el cáncer se hayan en una relación bidireccional. En efecto, ha quedado demostrado que el cáncer puede ser el causante de enfermedades renales posteriores. El cáncer puede afectar al riñón a través de las llamadas “nefropatías paraneoplásicas” y ocasionar lesiones glomerulares (5). Por otra parte, su tratamiento, ya sea por medicación, radiación o de tipo oncológico, puede tener efectos nocivos en estos órganos y perjudicarlos seriamente. Las cirugías practicadas para atajar el cáncer, tales como la reducción de masa renal secundaria, pueden también desembocar en este tipo de enfermedades. Sin embargo, también ha sido probado que, muchas veces, son las propias enfermedades renales las que propician el desarrollo del cáncer. Estudios (2;6) acreditan que los pacientes que precisan tratamientos sustitutivos de la función renal con diálisis y con trasplante renal son más proclives a desarrollar cáncer en el futuro. Esto es debido a que este tipo de tratamientos son especialmente agresivos y generan inmunosupresión, factor de riesgo que puede propiciar el desarrollo del cáncer.

Dentro de los motivos de consulta que con mayor frecuencia se presentan en el servicio de nefrología destacan los siguientes:

- Nefrotoxicidad de la quimioterapia y del tratamiento oncológico;

- Nefropatía inducida por contraste yodado;
- Proteinuria secundaria a determinados cánceres como Enfermedad de Hodgkin, leucemias, Mieloma Múltiple etc.;
- Patología glomerular asociada al cáncer;
- Problemas relacionados con las dosis y las sesiones de quimioterapia en pacientes con ERC y en diálisis
- Consenso sobre trasplante renal en paciente con cáncer o donante renal con cáncer.

Al ser los dos primeros los más prevalentes, resulta oportuno desarrollarlos en un apartado específico.

Desde hace tiempo se ha relacionado la nefrotoxicidad con la quimioterapia convencional. Cabe decir, que los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer han evolucionado a lo largo del tiempo. Inicialmente, la quimioterapia clásica se basaba en el uso del Cisplatino. Hoy día, si bien el Cisplatino no ha caído en completo desuso, otros fármacos y tratamientos han ido ocupando su lugar. Así, cada vez es más frecuente el uso de tratamientos antiangiogénicos dirigidos a moléculas concretas (el epidermal growth factor, el vascular endothelial growth factor), de la inmunoterapia (inhibidores del check-point) o de la transferencia celular adoptiva (CAR-T cell).

Pese a esta considerable evolución, estos nuevos tratamientos pueden asociarse, en mayor o menor medida, a lesiones renales glomerulares, insuficiencia renal aguda, nefropatías tubulointersticiales o trastornos hidroelectrolíticos. Es por lo que nefrólogos y oncólogos deberán tener en cuenta estos riesgos a la hora de determinar el tratamiento de sus pacientes.

En lo que concierne a la nefropatía inducida por contrastes yodado, es una patología frecuente en los pacientes que se someten a exploraciones que requieren uso de contrastes yodados (7). A pesar de que estas exploraciones son fundamentales para supervisar la progresión de su enfermedad, la exposición repetida a estos compuestos aumenta el riesgo de lesión renal y reduce la supervivencia de estos pacientes. (8) De hecho, existen estudios que demuestran la asociación entre la realización de TC con contraste y la lesión renal aguda secundaria. Cuando se produce un daño renal, la pérdida de filtrado glomerular se compensa por nefronas intactas y por el uso de la reserva funcional renal, esto permite que no se produzca una elevación de la concentración de creatinina en sangre. Cuando se produce una agresión renal repetida, se pierde la reserva funcional renal resultando en progresión de la enfermedad renal crónica. Por tanto, en ausencia de elevación de la creatinina sérica no puede descartarse lesión renal aguda y la posibilidad de daño renal subclínico no puede ser descartado en el futuro. Es por ello que se recomienda retrasar la exposición repetida al contraste yodado durante 48h en pacientes sin factores de riesgo y durante 72h en aquellos pacientes que sufran diabetes mellitus o ERC

preexistente. (9) Existe un área relacionada con la reserva funcional renal, que puede alterarse con agresiones de contraste repetidas. (3)(10)

1.1.2. Incidencia y diagnóstico de fracaso renal agudo en pacientes oncológicos

Resulta esencial explotar las bases de datos existentes en nuestro país con el objetivo de ampliar los conocimientos en el área de la onco-nefrología. Ya disponemos de cierta información acerca de esta situación. El estudio belga BIRMA (11), mostró una prevalencia de filtrado glomerular estimado (FGe) por MDRD inferior a 60 ml/min/1.73 m² en un 18% de los pacientes con cáncer. En otras series por países, la situación es similar. En Estados Unidos, encontramos un 22 % de disfunción renal crónica en pacientes con cáncer, un 25% en Japón y un 15,5% en Austria. En uno de los pocos estudios realizados en España, se analizó a 594 pacientes hospitalizados en Oncología, encontrando que un 18,2% de los pacientes presentaban un FGe por MDRD < 60 ml/min/1.73m². Aunque estos estudios son esclarecedores, es evidente que precisamos de estudios epidemiológicos con mayor número de pacientes para conocer la verdadera prevalencia de ERC en pacientes con cáncer. (2)

Como observamos, la ERC es altamente prevalente en pacientes oncológicos, pero ¿lo es la enfermedad renal aguda? La sociedad Española de Nefrología (SEN) (12), define la insuficiencia renal aguda (IRA) como un deterioro brusco de la función renal basal, que tiene lugar en horas o días, tras una causa desencadenante, produciendo un descenso brusco del filtrado glomerular y consecuentemente un incremento de los productos nitrogenados en sangre. En la actualidad, resulta complicado establecer una definición exacta para este concepto, por lo que existen varias definiciones de IRA, cabe destacar tres: RIFLE, AKIN y K-DIGO. El acrónimo RIFLE, da nombre a un sistema desarrollado durante la 2ª conferencia de consenso de la Adequate Dialysis Quality Initiative (ADQI), celebrada en Vicenza en 2002. Se corresponde a las palabras inglesas riesgo (Risk), daño (Injury), fallo (Failure), pérdida prolongada de la función renal (Loss) y fin irreversible de la función renal (End). Esta clasificación, propone 3 niveles de gravedad de lesión renal aguda teniendo en cuenta el nivel de creatinina, el filtrado glomerular y/o el gasto urinario. Los dos sistemas posteriores, el sistema AKIN (Acute Kidney Injury Network) y el sistema K-DIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), propuestos respectivamente en 2007 y 2012, introducen modificaciones importantes en el método establecido por el sistema RIFLE. Obvian los criterios de caída del filtrado glomerular, aplicados por este último, y solo mantienen los de elevación de la creatinina plasmática y disminución en la diuresis. Aunque en 2012, el sistema K-DIGO recibió el aval de la comunidad médica, la aplicación práctica de este sistema todavía despierta ciertos recelos, como se demostró en marzo de 2021 en San Diego, en el reciente congreso internacional "AKI and CRRT 2021". (13)

Pese a estas contrariedades, el sistema K-DIGO es ampliamente aplicado en la actualidad. De acuerdo con los criterios KDIGO, se diagnostica daño renal agudo (AKI o IRA) cuando se produce un aumento en la concentración sérica de creatinina de 0,3mg/dl en 48 h, un aumento de la creatinina sérica del 50% en 7 días, u oliguria durante un periodo superior a 4 horas. La ventana temporal requerida, hace que el diagnóstico de AKI resulte dificultoso, son escasos los pacientes a los que se les realiza analíticas diarias, por ello, resulta interesante ampliar el término daño al de enfermedad. Según los criterios KDIGO, se define la enfermedad renal aguda (ERA o AKD) como un descenso del filtrado glomerular superior al 35% o un aumento de la creatinina sérica del 50% en un periodo inferior a tres meses. **Anexo 1.** (13)

AKI es una de las complicaciones más frecuentes entre los enfermos oncológicos. En 2019, un estudio realizado en un Hospital de Shangai, China, se demostró que las neoplasias que guardaban mayor relación con el desarrollo de AKI eran las renales (27,3%), seguidas del mieloma múltiple (24,1%) y de la leucemia (23,9%) (14). Como consecuencia de su ineficiente función renal, este grupo de pacientes tiene un acceso más restringido a las terapias anticancerígenas, lo que altera el pronóstico. Se ha estimado que, en este tipo de enfermos, la incidencia global de AKI y su mortalidad asociada, fue de 21,3% y de 25,7% respectivamente (15). Estudios previos, demostraron que la relación AKI-cáncer se ve influida por infiltraciones malignas, síndrome de lisis tumoral, radiocontraste o drogas nefrotóxicas. Otros factores de riesgo fueron la edad, ERC, obstrucciones urinarias y sepsis. Además, el desarrollo de AKI plantea una pesada carga en los recursos de salud y prolonga el tiempo y los costes de la hospitalización. (2)

De igual modo, es importante tener en cuenta las consecuencias que tiene la enfermedad renal aguda en nuestro sistema sanitario. La ERA complica más del 5% de todos los ingresos hospitalarios. La agravación es mayor en las unidades críticas, donde la ERA complica hasta una tercera parte de los ingresos. Si utilizamos los criterios RIFLE, el porcentaje puede elevarse hasta un 20% de todos los pacientes hospitalizados; casi siempre en el contexto de isquemia, sepsis, fármacos y contrastes yodados. La mortalidad es muy variable: oscila desde el 15% en la IRA de la comunidad a más del 50% de los que precisan tratamiento substitutivo en UCI. Si el paciente sobrevive, casi siempre recuperará total o parcialmente la función renal. Sin embargo, entre un 10 y 20% de los pacientes presentando IRA severa continuará precisando tratamiento substituto renal al alta. De entre estos pacientes, algunos recuperarán la función renal y podrán abandonar la diálisis, aunque es frecuente que deriven en insuficiencia renal crónica terminal. (2)

Tanto la enfermedad renal aguda como la enfermedad renal crónica son altamente prevalentes en pacientes oncológicos. Por ello, en 2005, la SEN creó un grupo de trabajo conjunto, la Onco-Nefrología, un área de subespecialidad de la Nefrología de rápido crecimiento que

reconoce que la enfermedad renal en pacientes con cáncer, en los últimos 15 años, se ha convertido en una fuente importante de consultas, tanto externas como internas, en plantas de hospitalización y en la UCI. Los nefrólogos necesitan una mejor comprensión de la biología del cáncer y su tratamiento para convertirse en miembros valiosos del equipo de atención del cáncer y proporcionar la mejor atención nefrológica posible. Desarrollar experiencia en la práctica de la onco-nefrología permitirá a los especialistas estar bien preparados para atender las complicaciones renales únicas que se desarrollan en este grupo de pacientes. (2)

1.2. Planteamiento del problema

En 2015, la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) fijó como meta “Reducir las muertes evitables a cero para el 2025”. (16) En este sentido, entender la epidemiología de la enfermedad renal aguda en los pacientes oncológicos e identificar los factores de riesgo, sería de gran ayuda para desarrollar estrategias proactivas en la prevención de AKI en pacientes oncológicos. Es por ello, necesario ampliar los estudios que demuestren la relación que guardan procesos oncológicos y las patologías nefrológicas, con el fin de demostrar la mayor incidencia de enfermedad renal aguda que existe en este grupo de pacientes.

Esto permitiría mejorar la asistencia nefrológica a los pacientes oncológicos y con ello conseguir un aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer y la aparición continua de nuevas herramientas terapéuticas. Son dos factores que hacen imprescindible un seguimiento cercano e inmediato de las posibles complicaciones que pueda sufrir este tipo de enfermos.

Hacer un registro es uno de los primeros pasos para estudiar un problema y poder prevenirlo. De esta manera, con este trabajo, se pretende valorar la función renal de los pacientes oncológicos de Castellón, y así evaluar si en este grupo de enfermos se producen más episodios de enfermedad renal aguda. Esto, permite estudiar que factores, tanto individuales como ligados al proceso oncológico, pueden estar asociados al desarrollo de este proceso.

1.3. Objetivos

El objetivo principal del estudio es valorar la incidencia de la enfermedad renal aguda en pacientes adultos diagnosticados de cáncer de tumor sólido en el departamento de Castellón.

- Se evaluarán que factores están asociados al desarrollo de esta enfermedad
- Se analizará la presencia de complicaciones asociadas a la enfermedad renal: hospitalizaciones, infecciones, necesidad de diálisis
- Se evaluará la influencia del fracaso renal agudo sobre las opciones terapéuticas
- Se estudiará el incremento de la toxicidad de la quimioterapia relacionada con la situación de daño renal

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño

Estudio longitudinal, analítico y descriptivo con análisis retrospectivo de los datos.

2.2. Población de estudio

Se planteó la valoración de los pacientes remitidos al Servicio de Oncología del Hospital Provincial de Castellón a lo largo de un año, pero finalmente, debido a la pandemia, únicamente se pudieron recoger los datos de los comprendidos entre el 1-1-20 y el 7-2-20.

2.3. Criterios de selección

Fueron seleccionados todos los adultos diagnosticados de cáncer de tipo tumor sólido en Castellón. Para ello, a través de la UDCA (Unidad de Documentación Clínica y Admisión) obtuvimos una base de datos con todos los casos. Fueron excluidos aquellos pacientes que presentasen un tumor que no fuera sólido (hematológico, ...), tuvieran un $FG < 60$ y/o estuvieran en terapia de sustitución renal al inicio del estudio.

2.4. Recogida de datos

. Este trabajo se hace bajo a la supervisión de un equipo médico del Servicio de Nefrología, siendo parte de un estudio más amplio.

Durante la primera fase del proyecto, se recogieron los datos de 100 pacientes. Para ello, fueron estudiadas las respectivas historias clínicas y analíticas mensuales, de las cuales se extrajo la información necesaria. Se recopilamos los datos de 6 meses, considerando día 1 del mes 1 el momento del diagnóstico del tumor. A continuación, se introdujo en una base de datos creada a través del programa Excel.

Dicha información se obtuvo a través de los programas Orion-Clinic y Kewan, aplicaciones departamentales del hospital General de Castellón y Hospital Provincial respectivamente. El acceso a estos programas queda restringido a profesional sanitario, de manera que fue necesaria la supervisión de los miembros del equipo de nefrología. Para ello, nos coordinamos con los adjuntos y residentes de la unidad, y realizamos en un total de 13 tardes la recogida de los datos.

Esta recogida de datos se llevó a cabo de diciembre a febrero de 2020-2021. Una vez completada la base de datos, se procedió al análisis estadístico empleando el programa SPSS, y con ello a la extracción de los resultados, y determinación de las conclusiones derivadas de los mismos.

Toda la información personal se anonimizó.

2.5. Variables del estudio

- Características individuales no modificables de los pacientes: (17)
 - **Sexo**
 - **Edad en años.** Se ha demostrado que, a mayor edad, mayor riesgo de presentar enfermedad renal aguda, pero no se ha establecido una edad concreta como factor de riesgo para el desarrollo de esta. Sin embargo, una edad superior a 60 años ha sido considerada como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica, de manera que los pacientes sometidos al estudio fueron divididos en dos grupos atendiendo a este criterio (Edad= \leq 60 años y edad $>$ 60 años).
 - **Raza.** La raza afroamericana ha sido considerada un factor de riesgo para el desarrollo de ERC. Además, es una variable a tener en cuenta en el cálculo del filtrado glomerular renal.

- Factores de riesgo para desarrollar ERA:

En el estudio realizado en el Hospital de Shangai (14) ya comentado previamente, se estudió la incidencia del daño renal agudo (AKI) en pacientes oncológicos con el fin de determinar qué factores son de riesgo, se demostró que, entre otros, la presencia de diabetes, HTA y enfermedad renal crónica está asociada con el desarrollo de AKI en este grupo de pacientes. De este modo, fue evaluada la presencia de:

 - **Diabetes**
 - **HTA**
 - **FG basal $<$ 60 mL/min:** No podemos definir la ERC con un único FG (tendríamos que revisar la historia previa), pero sí podemos plantear que aquellos pacientes que parten de un menor FG tienen más riesgo.

- Datos oncológicos:

Se estudiaron las características oncológicas de los pacientes, para determinar cómo podían influir en el desarrollo de ERA, fueron evaluados los siguientes datos:

- **Tipo de neoplasia**, se hicieron grupos con los tipos de tumores más prevalentes: Próstata, Pulmón, Riñón, Mama, Mucosa Yugal, Vejiga, Tracto digestivo, Ginecológico, Melanoma, Sarcoma, Seminoma y SNC.
- **Tratamiento farmacológico**, se hicieron grupos con las terapias más prevalentes: Antraciclina, Capecitabina, Etoposido, Hormonoterapia, Inmunoteria, Tratamiento paliativo (mórficos y analgésicos), Platino, Taxanos, Temozolamida y Radioterapia.
- Necesidad de **tratamiento quirúrgico**.
- **Número de pruebas de contraste** a las que ha sometido el paciente durante el periodo de estudio.

- Evaluación mensual de la función renal:

Como hemos comentado, el diagnóstico de los episodios de daño renal agudo (AKI) es dificultoso (excepto en pacientes hospitalizados), es necesario realizar múltiples analíticas con intervalos de tiempo muy estrechos. Siguiendo la definición del grupo KDIGO, existe AKI cuando se produce alguna de las siguientes condiciones (13):

- Un aumento de la creatinina sérica del 50% en 7 días.
- Un aumento de la creatinina sérica de 0,3% en 2 días.
- Oliguria durante un periodo superior o igual a 4 horas.

Como vemos, resulta imposible contabilizar los episodios de AKI que se producen en nuestros pacientes con analíticas mensuales. Por lo que ampliamos este concepto al de enfermedad renal aguda, entendiendo que el diagnóstico de ERA incluye por lo menos un episodio de AKI. **Anexo 1.** De este modo siguiendo los criterios KDIGO, contabilizamos un episodio de ERA cuando se produce alguna de las siguientes condiciones:

- Un descenso del FG >35% en un periodo inferior a 3 meses
- Un aumento de la creatinina sérica >50% en un periodo inferior a 3 meses.

Para conseguir esto, fueron evaluados los siguientes datos:

- **Creatinina sérica**
- **Filtrado glomerular** fue estimado mediante la fórmula CKD-EPI (12)
 - Mujeres
 - creatinina < 0,7 mg/dL $FGe = 144 \times (creatinina/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{edad} \times (1,159 \text{ si raza negra})$
 - creatinina > 0,7 mg/dL $FGe = 144 \times (creatinina/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{edad} \times (1,159 \text{ si raza negra})$
 - Hombres
 - creatinina < 0,9 mg/dL $FGe = 141 \times (creatinina/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{edad} \times (1,159 \text{ si raza negra})$
 - creatinina > 0,9 mg/dL $FGe = 141 \times (creatinina/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{edad} \times (1,159 \text{ si raza negra})$
- **Presencia de sedimento patológico:** se valoró la presencia de hematuria, leucocituria y proteinuria.
- Aparición mensual de complicaciones asociadas al fracaso renal:
 - **Hospitalización y motivo de esta.**
 - **Alteraciones electrolíticas,** se valoró la presencia de hiponatremia, hipernatremia, hipopotasemia e hiperpotasemia.
 - **Infecciones.**
 - **Necesidad de Diálisis.**
 - **Modificación terapia oncológica** (dosis o tipo de tratamiento).
 - **Exitus del paciente durante el estudio.**

2.6. Análisis estadístico

Como hemos apuntado, para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 25. Los datos se analizaron en el Hospital General Universitario de Castellón. Las variables cualitativas se expresaron mediante un recuento y porcentaje. Como se trata de un estudio retrospectivo, se evaluó la posible asociación de las variables mediante el O.R, teniendo en cuenta el p-valor e intervalo de confianza al 95%. La significación se determinó mediante la prueba Chi² o de Fisher.

3. RESULTADOS

3.1. Generalidades

Se realizó el estudio de 100 pacientes, remitidos entre el 1/1/2020 y 7/2/2020 a la consulta de Oncología del Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, todos ellos de raza caucásica, dos de ellos no cumplían los requisitos necesarios para participar en el estudio: presentaban un $FG < 30$ y se encontraban en tratamiento renal sustitutivo, de manera que fueron excluidos. La duración del análisis fue de seis meses, se consideró día 1 del mes 1 el momento del diagnóstico del proceso oncológico; durante este periodo, 7 de los pacientes fallecieron, todos ellos por causas distintas a las renales. De los 98 pacientes analizados, atendiendo a los criterios KDIGO, 8 presentaron ERA. **Figura 1.**

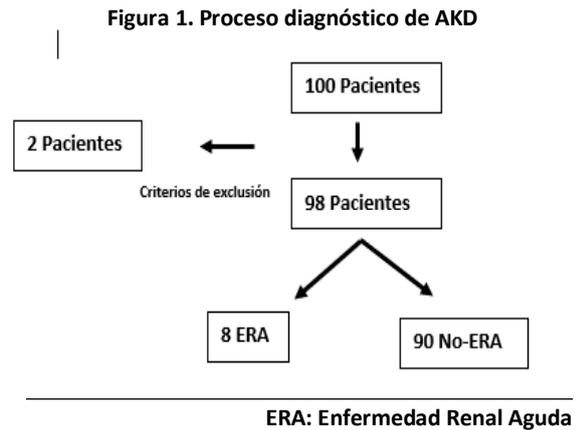


Tabla 1. Incidencia del $FG < 60$ mL/min en pacientes diabéticos, hipertensos, varones y mayores de 60 años durante un periodo de 6 meses.

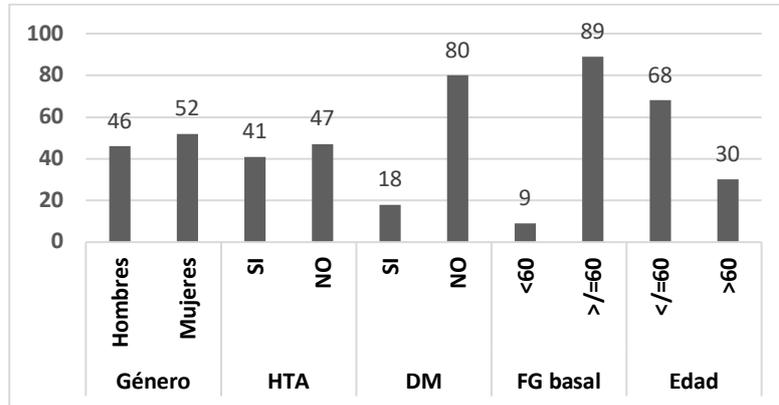
	N (%)	OR	IC 95%	P-valor
GÉNERO HOMBRE	4 (4,08)	0,9	[0,23;3,56]	0,875
DM	2 (2,04)	1,28	[0,25;6,87]	0,755
HTA	4(4,08)	0,91	[0,27;3,63]	0,892
EDAD>60	8 (8,16)	3,88	[0,46;32,40]	0,212

HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; FG: Filtrado Glomerular (mL/min); Edad (años); Test exacto de Fisher

Como ha sido comentado anteriormente (3;4), los estudios EPIRCE y ENRICA demostraron que la diabetes, hipertensión, el género varón y la edad son factores de riesgo para desarrollar ERC, en la **Figura 2**, se ve reflejada la distribución de estos determinantes en la población de la muestra. Así mismo, observamos que 9 (9,18%) de los pacientes presentaban un FG basal inferior a 60 ml/min. Resultó interesante estudiar como influyen estos factores en el FG basal (ml/min) de estos pacientes, ¿Tienen los diabéticos, hipertensos, hombres y personas con edad > 60 años menor filtrado glomerular al inicio? Mediante una prueba de contraste de tipo Fisher, se obtuvieron los resultados observados en la **Tabla 1**.

Los resultados demuestran que los sujetos diabéticos y mayores de 60 años, tienen más riesgo de tener un FG disminuido, con unos O.R de 1,28 y 3,88 respectivamente. Por el contrario, no se encuentra asociación entre el desarrollo de ERC y la HTA y ser hombre (O. R=0,90 y 0,91). Sin embargo, estos resultados, no son significativos ($p\text{-valor}>0,05$). por tanto, **no podemos afirmar que tenemos una población que cuadra con los estudios.**

Figura 2. Distribución de los factores de riesgo para desarrollar ERA en la población de la muestra



HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; FG: Filtrado Glomerular en mL/min; Edad en años

Tabla 2. Distribución en frecuencias de los tumores sólidos de la muestra

Tipo de Neoplasia	Pacientes	%
Próstata	12	12,25%
Pulmón	11	11,25%
Riñón	2	2,04%
Mama	25	25,51%
Mucosa yugal	2	2,04%
Vejiga	6	6,12%
Tracto digestivo	20	20,41%
Ginecológico	12	12,25%
Melanoma	1	1,02%
Sarcoma	1	1,02%
Seminoma	1	1,02%
SNC	5	5,10%
Total	98	100%

SNC: Sistema Nervioso Central

Tabla 3. Distribución en frecuencias de los tratamientos antineoplásicos en la población a estudio

Tratamiento farmacológico	Pacientes	%
Antraciclina	1	1,02
Capecitabina	2	2,04
Etoposido	1	1,02
Hormonoterapia	15	15,31
Inmunoterapia	8	8,16
Paliativo	5	5,10
Platino	29	29,60
Taxano	12	12,25
Temozolamida	1	1,02
Radioterapia	14	14,29
Nada	10	10,20

En la **Tabla 2** se observa la incidencia de los tumores sólidos. Se observó que las neoplasias más frecuentes fueron las de mama, seguidas de aquellas que afectan al tracto digestivo.

Como muestra la **Tabla 3**, un alto porcentaje de los pacientes estudiados fue sometido a tratamiento oncológico: médico y/o quirúrgico; únicamente un 10,20% no fue tratado. Concretamente, alrededor de la mitad de los pacientes (52%) fueron sometidos como mínimo a una cirugía durante los seis meses (**Tabla 4**). Por otro lado, dentro de los tratamientos médicos oncológicos más prevalentes se encuentran por orden los platinos (29,6%), la hormonoterapia (15,3%) y la radioterapia (14%) (**Tabla 3**).

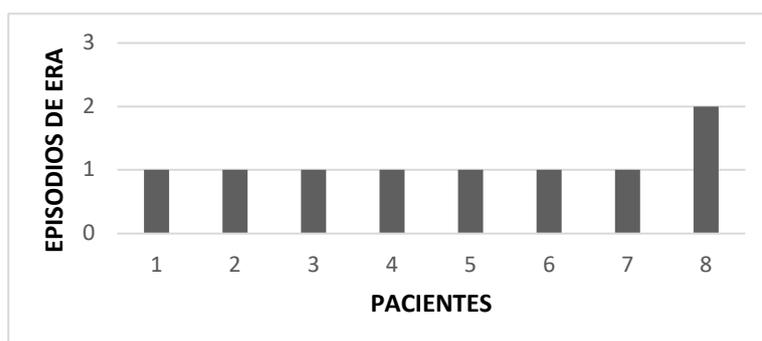
Tabla 4. Porcentaje de pacientes oncológicos sometidos a alguna intervención quirúrgica durante el estudio

	QUIRÚRGICO	
	Sí	No
Pacientes	51	47
%	52%	48%

Tan solo un 44,9% de los pacientes estudiados tenía una prueba de sedimento al inicio del estudio.

El objetivo principal del estudio era demostrar la relación entre enfermedad renal aguda y procesos oncológicos. De este modo, teniendo en cuenta los criterios KDIGO (**Anexo 1**), a través de los valores de creatinina y del filtrado glomerular mensuales, se estimó una **incidencia de 8 (8,16%) casos de ERA en la población de la muestra**. Concretamente, en la **Figura 3**, se presentan el número de episodios de ERA diagnosticados en cada uno de estos 8 pacientes durante los 6 meses del estudio.

Figura 3. Número de episodios de ERA presentados por la población de la muestra durante un periodo de 6 meses



3.2. ¿Los factores de riesgo influyen en que un paciente pueda desarrollar un episodio de AKD?

Teniendo en cuenta los factores de riesgo estudiados, en la **Figura 2**, mediante un Test exacto de Fisher, **Tabla 5**, se evaluó la relación de estos determinantes con el desarrollo de ERA en la población de la muestra. Se obtuvieron resultados significativos (p -valor $<0,05$) para los casos de género, HTA y sedimento, de esta manera se observó que la probabilidad de **desarrollar ERA en pacientes hombres, hipertensos y con sedimento patológico es mayor**, con un OR de 9,15; 11,53 y 12,85 respectivamente. Dado que el p -valor fue superior a 0,05 para los casos de DM, FG <60 y edad, a pesar de que los resultados sugieran que exista relación, no existe evidencia suficiente para afirmar que son factores de riesgo de desarrollo de ERA.

Tabla 5. Incidencia de ERA en función de los factores de riesgo presentados por los pacientes oncológicos de la muestra durante un periodo de 6 meses.

	N (%)	OR	IC 95%	P-valor
HOMBRE	7 (7,14)	9,15	[1,08;77,52]	0,024
DM	3 (3,06)	3	[0,64;13,92]	0,16
HTA	7 (7,14)	11,53	[1,36;97,82]	0,008
FG<60 mL/min	8 (8,16)	1,75	[0,09;33,07]	1
EDAD >60 años	8 (8,16)	8,57	[0,48;153,47]	0,102
SEDIMENTO PATOLÓGICO	8 (8,16)	12,85	[0,69;240,11]	0,036

Test exacto de Fisher

La etiología de la ERA en pacientes oncológicos es la mayoría de las veces multifactorial. Además de los factores de riesgo individuales previamente estudiados, es esencial evaluar el tipo de tumor. En la **Tabla 2**, hemos observado la distribución de los tipos de neoplasias en la muestra, los tumores de próstata, renal y de vejiga, fueron considerados como urológicos. Como se observa en la **Tabla 5**, **los pacientes que presentan este tipo de neoplasias presentan mayor probabilidad de desarrollar ERA (OR=9,05) con un p-valor de 0,006.**

Un factor fundamental es también el tratamiento al que han sido sometidos, como se ha comentado previamente, más de la mitad de los pacientes de la muestra han sido sometidos a algún tipo de intervención quirúrgica, supone por tanto un factor susceptible de ser examinado. Sin embargo, los resultados obtenidos no son significativos (p -valor $>0,05$). Al contrario, **podemos afirmar (p-valor 0,037), que los pacientes sometidos a más de 3 pruebas de contraste presentaron mayor probabilidad de desarrollar ERA (OR=5,36).**

Tabla 6. Incidencia de episodios de ERA distribuidos en función del tipo de tumor que presentan y número de intervenciones quirúrgicas y pruebas de contraste a las que han sido sometidos en los pacientes oncológicos de la muestra durante un periodo de 6 meses.

	N (%)	OR	IC 95%	P-valor
CIRUGÍA	5 (5,10)	0,96	[0,22;4,30]	1.000
>3 PRUEBAS DE CONTRASTE	4 (4,12)	5,36	[1,197;23,98]	0,037
TUMOR URÓLOGICO	5 (5,10)	9,05	[1,94;42,23]	0,006

Test exacto de Fisher

Al haber pocos casos de ERA, y ser los tratamientos farmacológicos muy heterogéneos, la posible asociación entre estos determinantes no pudo ser evaluada. No obstante, siendo el tratamiento con Platino el más prevalente en la población (29,6%, **Tabla 4**) y teniendo en cuenta sus efectos nocivos renales (18), se estudió la relación que existe entre el tratamiento con Platino y el desarrollo de ERA, se obtuvieron los resultados presentados en la **Tabla 7**. De este modo, el estudio sugiere que los pacientes sometidos a terapia con platino presentan una mayor probabilidad de desarrollar ERA que los que no, sin embargo, estos resultados no son significativos (p-valor de 0,611).

Tabla 7. Incidencia de episodios de ERA en los pacientes oncológicos tratados con Platino durante un periodo de 6 meses.

	N (%)	OR	IC 95%	P-valor
PLATINO	3 (5,10)	1,48	[0,33;6,64]	0,611

Test exacto de Fisher

3.3. ¿Tener ERA condiciona a desarrollar más complicaciones?

Como podemos observar en la **Tabla 8**, se evaluó la incidencia de complicaciones secundarias al desarrollo de ERA en la muestra. De los 98 pacientes estudiados, 8 desarrollaron ERA, de los cuales solamente uno falleció durante el estudio, por un motivo distinto al renal. A ninguno de los 8 pacientes diagnosticados de ERA se les tuvo que modificar el tratamiento y/o tuvo que recurrir a diálisis. **De este modo, el desarrollo de alguna de estas tres complicaciones en pacientes con AKD no pudo ser evaluada.**

Tabla 8. Incidencia de complicaciones en los pacientes de la muestra durante un periodo de 6 meses

	TOTAL	%
Infecciones	16	16,33%
Hospitalizaciones	71	72,45%
Alteraciones electrolíticas	26	26,53%
Exitus	7	7,14%
Modificación terapia	6	6,10%
Necesidad de diálisis	0	0,00%

Mediante un Test exacto de Fisher, se obtuvieron los resultados presentados en la **tabla 9**, se evidencia una **mayor probabilidad de desarrollar infecciones y alteraciones electrolíticas en pacientes con ERA (OR=11,97 y OR=10,50 respectivamente)**. No se obtuvieron resultados significativos para el caso de las hospitalizaciones ($p\text{-valor}>0,05$).

Tabla 9. Incidencia de complicaciones en pacientes oncológicos que han presentado por lo menos un episodio de ERA durante un periodo de 6 meses

	N (%)	OR	IC 95%	P-valor
ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS	6 (6,12)	10,5	[1,96;56,09]	0,004
INFECCIONES	5 (5,10)	11,97	[2,50;57,20]	0,003
HOSPITALIZACIONES	6 (6,12)	1,15	[0,21;6,10]	1

Test exacto de Fisher

4. DISCUSIÓN

4.1 Incidencia y diagnóstico de ERA en pacientes oncológicos

En este estudio, se pretendía demostrar la relación entre la enfermedad renal aguda y los procesos oncológicos. De este modo, se diagnosticaron, basándonos en los criterios KDIGO (**Anexo 1**), 8 episodios de ERA (**Figura 1**), es decir 8,16% de los pacientes oncológicos estudiados desarrolló por lo menos un episodio de ERA durante los 6 meses. Este resultado, es algo inferior al obtenido en otros estudios. En estos últimos, se determinó una incidencia de 21,3% de ERA en pacientes oncológicos (16). Esto podría verse justificado por que el resto de análisis, a diferencia de este, tuvieron en cuenta tanto tumores sólidos como hematológicos. Como ha sido

mencionado, este último tipo de neoplasias, no solidas, guarda una mayor relación con la ERA. Otro factor influyente, podría ser el tamaño de la muestra (100 pacientes), sería por tanto interesante repetir el estudio con una muestra mayor.

Hay que destacar, que los criterios diagnósticos aplicados (KDIGO), tienen en cuenta el valor de la creatinina sérica. Es importante mencionar que en condiciones normales, los valores de creatinina sérica varían en función de diversos factores relacionados con la masa muscular. Su concentración en sangre depende del tamaño corporal, raza (mayor en raza negra), sexo (mayor en hombres que mujeres), edad (disminuye con la edad) y cantidad de masa muscular (disminuye en desnutrición, atrofia muscular, amputación de extremidades, ...). Se trata por tanto de un parámetro bastante variable. Como consecuencia, se ha estudiado la utilidad de la Cistatina, una proteína producida por las células nucleadas y degradada en el túbulo renal. Sin embargo, dado que su determinación es más cara que la creatinina, el cálculo de FG mediante cistatina aún no se ha generalizado, pero parece ser más exacto. Esto se debe a que la cistatina no se secreta a nivel del túbulo proximal y, por tanto, no sobrestima el FG. Aunque la creatinina sigue siendo el biomarcador más ampliamente utilizado para estimar el FG, el uso de cistatina es cada vez más frecuente (19). Sería por tanto interesante, en un futuro, determinar los episodios de AKI teniendo en cuenta este parámetro.

4.2 ¿Qué factores influyen en el desarrollo de ERA en pacientes oncológicos?

Al igual que en estudios previos (14;20), se demostró (**Tabla 5**) que de el desarrollo de estos episodios guarda estrecha relación con la presencia de un sedimento patológico al inicio del estudio. Se demostró con una significación del 0,036, que los pacientes oncológicos que presentan una alteración en el sedimento tienen un 12,85 más de riesgo de desarrollar un episodio de ERA que los que no. Por otro lado, todos los casos que presentaban un sedimento patológico en el momento del diagnóstico del tumor desarrollaron por lo menos un episodio de ERA durante el periodo del estudio.

Como se observa, existe una clara relación entre estos dos factores. Sin embargo, tan solo un 44,9% de los pacientes estudiados tenía una prueba de sedimento al inicio del estudio. Este dato indica que si se realizasen controles más regulares de la función renal en este grupo de pacientes, algunos casos de ERA podrían ser evitados. De hecho, en un estudio (21) se demostró que una gran proporción de los fármacos antineoplásicos a los que son sometidos estos pacientes son nefrotóxicos, y por tanto producen daño renal. Por ello, se desarrollaron una serie de estrategias que tienen como objetivo controlar y reducir el impacto tóxico que tienen estas sustancias en el riñón. En el **Anexo 2**, se encuentran una serie de recomendaciones que pueden

ser realizadas en los pacientes sometidos a terapias cancerígenas dirigidas, entre ellas se encuentra un análisis de la orina (22).

Como ha sido ya observado en estudios previos (23), los resultados demuestran (**Tabla 6**) que aquellos pacientes con tumores que afectan al tracto urinario presentan 9,05 veces más de riesgo de desarrollar un episodio de ERA que los que presentan otro tipo de tumor. Esto podría ser debido a que estos tumores podrían producir obstrucciones en el tracto urinario y en consecuencia desencadenar episodios de ERA (24). Resultará por tanto interesante, someter a este tipo de pacientes oncológicos a un control más estrecho de la función renal, disminuyendo así el riesgo de desarrollar alteraciones en la función renal.

Además, el desarrollo de ERA parece estar relacionado con el número de pruebas con contraste a las que son sometidos los pacientes (**Tabla 6**): aquellos pacientes sometidos a más de tres pruebas de contraste tienen 5,36 más de riesgo de desarrollar un episodio de ERA. Es cierto que se trata de pacientes oncológicos, y que por lo tanto tienen que estar continuamente evaluados y estadificados, pero no hay que olvidarse que los contrastes yodados son sustancias nocivas para el riñón y que por tanto pueden desencadenar episodios de ERA (2). Resulta por tanto esencial, evaluar los factores de riesgo presentados por estos pacientes previo a la administración de estas sustancias, para disminuir así el riesgo de desencadenar estos episodios.

4.3 ERA y Tratamiento con Platinos

Los pacientes de la muestra han sido sometidos a una gran diversidad de tratamientos oncológicos (**Tabla 4**). Secundario a esto y al limitado número de episodios de ERA diagnosticados, ha resultado complicado evaluar la relación que guardan estos dos agentes. No obstante, como ya ha sido demostrado previamente por otros estudios (18), existe una relación entre el tratamiento con Platino y el desarrollo de ERA. Los resultados obtenidos (**Tabla 7**), parecen indicar que exista una cierta relación entre este tratamiento y el desarrollo de ERA, sin embargo, será necesario ampliar este estudio con una muestra de mayor tamaño, para obtener resultados significativos.

Previo al inicio de este tipo de terapia, será esencial valorar al paciente, determinando así que factores de riesgo presenta y como pueden influir estos en el desarrollo de un episodio de ERA. Además, en los casos en los que la función renal pueda verse comprometida, es interesante valorar el uso de otro tipo de terapia, aunque resulte menos eficaz.

Para ello, es preciso, valorar al paciente en su conjunto, de forma holística, contando con la participación de los distintos especialistas y siempre con el objetivo de fijar el mejor tratamiento para tratar sus patologías. Es cierto que, en la práctica, la realización de este tipo de valoraciones no siempre es sencilla. En el departamento de Castellón, por ejemplo, los centros hospitalarios no cuentan siempre con especialistas de todos los sectores lo que puede dificultar una valoración completa y satisfactoria del paciente.

Por otra parte, la elección del tratamiento puede también resultar complicada. A fin de cuentas, estos casos implican a pacientes de edad avanzada y pluripatológicos. En ciertas ocasiones es preferible actuar siguiendo las recomendaciones “do not do” de la guía NICE (25) y evitar someterles a tratamientos, que, pese a ser efectivos en otros casos, no podrán paliar sus sufrimientos ni curar sus patologías. En la determinación del tratamiento también deberán tenerse en cuenta otros factores como, por ejemplo, el coste de estos. La mayoría de los tratamientos oncológicos son especialmente costosos. Este factor, sumado a los ya anunciados, deberá tenerse en consideración a la hora de decidir si estos pacientes deben o no ser sometidos a un tratamiento de este tipo.

4.4 ERA y Complicaciones

Se demostró que los pacientes oncológicos que presentan un episodio de ERA tienen un riesgo mayor de desarrollar alteraciones electrolíticas e infecciones (**Tabla 9**). De este modo, el desarrollo de ERA plantea una pesada carga en los recursos de salud y prolonga el tiempo y los costes de la hospitalización. Una menor incidencia de estos episodios supondrá por tanto una reducción del gasto sanitario. (2)

4.5 Límites del estudio

Por último, incidir en que algunos de los resultados obtenidos han sido no significativos, con p-valores $>0,05$. La característica que más influye en el cálculo de los valores de la p es el tamaño de la muestra, aumenta a menor número de sujetos estudiados. Lo mismo ocurre con los intervalos de confianza, en los casos en los que sí hay significación; al ser una muestra pequeña, con pocos casos de ERA; son muy amplios. Será por tanto un necesario una muestra mayor o un seguimiento más prolongado para poder confirmar las hipótesis y objetivos planteados con mayor seguridad.

5. CONCLUSIONES

En relación con lo expuesto, extraemos las siguientes conclusiones:

- Este estudio ha permitido determinar la incidencia de la enfermedad renal aguda en pacientes oncológicos. De este modo, los resultados demuestran que un 8,16 % de los pacientes oncológicos desarrollan ERA.
- Se ha demostrado que los sujetos varones, hipertensos y con sedimento patológico en el momento del diagnóstico del tumor, tienen un riesgo más elevado de desarrollar ERA.
- Aquellos pacientes, con neoplasias que afecten al tracto urinario, son más susceptibles de desarrollar ERA.
- El número de pruebas con contraste a las que son sometidos los pacientes guarda una relación con la función renal. De manera, que aquellos pacientes sometidos a más de tres pruebas con contraste durante un periodo de seis meses presentan más riesgo de desarrollar ERA.
- Aquellos pacientes oncológicos que desarrollan episodios de ERA, tienen más riesgo de desarrollar complicaciones. Los resultados demuestran que este grupo de enfermos presenta mayor incidencia de infecciones y de alteraciones electrolíticas.
- Secundario al tamaño de la muestra, ha resultado complicado evaluar la influencia de la función renal en las opciones terapéuticas y la toxicidad de la quimioterapia. No obstante, la bibliografía indica que existe una relación entre el tratamiento con quimioterapia y el desarrollo de ERA.

Si bien, los resultados obtenidos, parecen indicar una clara relación entre enfermedad renal aguda y la enfermedad oncológica, es importante realizar un mayor número de análisis y estudios. Considerando a un mayor número de pacientes y teniendo en cuenta un mayor número de variables. Esto permitirá ampliar los conocimientos en el campo y desarrollar estrategias de prevención de la aparición de enfermedad renal aguda en pacientes oncológicos.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1- Galcerant J, Ameijide A Carulla M et al Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017; 19(7):799-825.
- 2- De Francisco Ángel LM; Macia Manuel; Alonso Fabiola; García Patricia; Gutierrez Eduardo, Quintana Luis Fernando; Quiroga Borja; Torregrosa Isidro. Onconeurología: Conexión cáncer y riñón. Nefrología. 2019. 39(05): 455-562.
- 3- Otero A, de Francisco Angel, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. Nefrología. 2010;30(1):78-86.
- 4- Manuel Gorostidi, Mercedes Sánchez-Martínez, Luis M. Ruilope, Auxiliadora Graciani, Juan J. de la Cruz, Rafael Santamaría, María D. del Pino, Pilar Guallar-Castillón, Fernando de Álvaro, Fernando Rodríguez-Artalejo José R. Banegas. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España : impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. Nefrología. 2018; 38(6): 573-680.
- 5- Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. Kidney Int. (1999) 56:355-377.
- 6- Stengel B Chronic kidney disease and cancer: a troubling connection. J Nephrol. 2010; 23(3): 253-262
- 7- de Francisco ALM; Burriel C; Casillas C et al. Daño renal agudo asociado a la administración intravascular de contraste yodado en el paciente de riesgo y oncológico. Una posición de expertos.2018. Nefrología.
- 8- 11. Kougias P, Sharath S, Barshes NR, et al. Impact of cumulative intravascular contrast exposure on renal function in patients with occlusive and aneurysmal vascular disease. J. Vasc. Surg. 2014;59(6):1644-1650.
- 9- 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.
- 10- Campbell GA, Hu D, Okusa MD. Acute kidney injury in the cancer patient. Adv Chronic Kidney Dis 2014; 21:64-71
- 11- Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. Br J Cancer. 2010; 7; 103(12): 1815-21.
- 12- Javier Arrieta Aleix Cases Francisco José Gómez Campderá Francisco Maduell Rafael Marín Juan Navarro Luis Pallardó Francisco Rivera. GUIAS SEN: Actuación en Fracaso Renal Agudo. 2007. Vol 27, Suplemento 3
- 13- Marlies Ostermann¹, Rinaldo Bellomo², Emmanuel A. Burdmann³, Kent Doi⁴, Zoltan H. Endre⁵, Stuart L. Goldstein^{6,7}, Sandra L. Kane-Gill⁸, Kathleen D. Liu^{9,10}, John R. Prowle¹¹, Andrew D. Shaw¹², Nattachai Srisawat^{13,14,15,16,17}, Michael Cheung¹⁸, Michel Jadoul¹⁹, Wolfgang C. Winkelmayer²⁰ and John A. Kellum²¹; for Conference

- Participants 22. Controversias en la Insuficiencia Renal Aguda (AKI)(IRA): Conclusiones de la Conferencia KDIGO. Nefrología al día.
- 14- Yang Li, Xiaohong Chen, Yimei Wang, Jiachang Hu, Jiarui Xu, Wuhua Jiang, Bo Shen, Jie Teng and Xiaoqiang Ding. Epidemiology of acute kidney injury and associated factors among patients with malignancy: Analysis of hospital inpatient database in Shanghai, China.
 - 15- Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, et al. International Society of Nephrology's 0 by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet* 2015; 385: 2616–2643.
 - 16- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(9): 1482–1493.
 - 17- Javier Robaina¹, Alicia Fayad², Carlos Forlano¹, Luciano Leguizamon¹, Marcelo De Rosa¹, Rodolfo Vavich¹, Paula Rossello¹, Alicia Marini¹. Detección de factores de riesgo e indicadores tempranos de enfermedad renal crónica en población adulta en una campaña de salud renal. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2013; 33 (4) Pag. 196 - 214
 - 18- Horie S, Oya M, Nangaku M, Yasuda Y, Komatsu Y, Yanagita M, Kitagawa Y, Kuwano H, Nishiyama H, Ishioka C, Takaishi H, Shimodaira H, Mogi A, Ando Y, Matsumoto K, Kadowaki D, Muto S. Guidelines for treatment of renal injury during cancer chemotherapy 2016. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22:210-244
 - 19- Fernandez Fresnedo G, Rodrigo Calabria E , Piñera C , Herráez I, Ruiz J.C , Arias M , De Francisco L.M. Insuficiencia renal «oculta» por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología*. Vol. 22. Núm. 2. Abril 200
 - 20- Alexa Wonnacott, Soma Meran, Bethan Amphlett, Bnar Talabani, and Aled Phillips. Epidemiology and Outcomes in Community-Acquired Versus Hospital-Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun 6; 9(6): 1007–1014.
 - 21- Kenar D. Jhaveri,^{1,*} Rimda Wanchoo,¹ Vipulbhai Sakhiya,¹ Daniel W. Ross,¹ and Steven Fishbane¹; Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. *Kidney Int Rep*. 2017 Jan; 2(1): 108–123. Published online 2016 Sep 21.
 - 22- Horie S, Oya M, Nangaku M, Yasuda Y, Komatsu Y, Yanagita M, Kitagawa Y, Kuwano H, Nishiyama H, Ishioka C, Takaishi H, Shimodaira H, Mogi A, Ando Y, Matsumoto K, Kadowaki D, Muto S. Guidelines for treatment of renal injury during cancer chemotherapy 2016. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22:210-244
 - 23- 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

- 24- Givens M.L., Wethern J. Renal complications in oncologic patients. *Emerg Med Clin North Am.* 2009; 27: 283-291
- 25- S. Martín^a, R. Miñarro^a, P. Cano^b, J.M. Aranda^c Resultados de la aplicabilidad de las «do not do recommendations» del National Institute for Health and Care Excellence en un hospital de alta complejidad. Vol. 30. Núm. 3. páginas 117-128 (Mayo - Junio 2015)

7. ANEXOS

Anexo 1: Clasificación de AKI, AKD y CKD según la Conferencia KDIGO en 2021. (13)

Table 1 | Definitions of AKI, CKD, and AKD¹

Acronym	Functional criteria	Structural criteria
AKI	Increase in SCr by $\geq 50\%$ within 7 d, <i>OR</i> Increase in SCr by ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) within 48 h, <i>OR</i> Oliguria	No criteria
CKD	GFR < 60 ml/min per 1.73 m ² for > 3 mo	Kidney damage > 3 mo
AKD	AKI, <i>OR</i> GFR < 60 ml/min per 1.73 m ² for < 3 mo, <i>OR</i> Decrease in GFR by $\geq 35\%$ or increase in SCr by $> 50\%$ for < 3 mo	Kidney damage < 3 mo
NKD	GFR ≥ 60 ml/min per 1.73 m ² Stable SCr without AKI/AKD/CKD	No damage

AKD, acute kidney diseases and disorders; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; NKD, no kidney disease; SCr, serum creatinine.

Anexo 2 : Examen rutinario recomendado en el tratamiento con terapias dirigidas (22)

Recommended routine physical examination, imaging, and serum and urine monitoring with various targeted therapies

Blood pressure monitoring^a
Peripheral edema examination^b
Serum creatinine
Serum potassium
Serum phosphorus
Serum sodium
Serum calcium
Serum magnesium^c
Complete blood count
Urinalysis evaluation for cells and casts
Urine protein/creatinine ratio^a
LDH^a
Haptoglobin^a
CK^d
Renal sonogram for cyst evaluation^b

BCR-ABL, breakpoint cluster region–abelson; CK, creatinine kinase; LDH, lactate dehydrogenase.

Most targeted therapies require all the tests listed below, and a few require extra tests that are labeled with the legend below.

^aAnti–vascular endothelial growth factor (VEGF) agents, tyrosine kinase inhibitors, cytotoxic T lymphocyte antigen–4 (CTLA-4) inhibitor.

^bCrizotinib.

^cEpidermal growth factor (EGFR) inhibitors.

^dBCR-ABL tyrosine kinase inhibitors.