



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

La Universidad Católica de Loja

TITULACIÓN DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

·BYZc hcl jWjXUX`Yb`dUjYbhYg`UXi `hcg`cbWc`Qj jWc g`ei Y`fYjWjYb`
ei ja jchYfUd]U`Yb`Y` \ cgd]HJ`cbWc`Qj jWc`GC @7 5` @`UjYb`Y`dYf]cXc`f` `]c`È`
XjWjYa VfY`&\$%&`

TRABAJO DE FIN DE TITULACIÓN

AUTOR : Pazmiño Rentería, Rolando Emmanuel

DIRECTORA : Acurio Páez ,Germania Katherine Dra.

LOJA – ECUADOR

2013

CERTIFICACION

Acurio Páez , Germania Katherine Dra.

DIRECTORA DE TESIS

CERTIFICA :

Haber revisado la tesis "**Nefrotoxicidad en pacientes adultos oncológicos que reciben quimioterapia en el hospital oncológico solca loja, en el periodo julio – diciembre 2012**, presentada por el Sr. Rolando Emmanuel Pazmiño Renteria , la que se ajusta a las normas establecidas por la **TITULACION DE BIOQUIMICA Y FARMACIA** de la Unversidad Tecnica Particular de Loja. Por tanto , autorizo su presentacion para los fines pertinentes.

Loja , Septiembre de 2013

.....

DIRECTORA DE TESIS

DECLARACION DE AUTORIA Y CESIÓN DE DERECHOS

Yo Rolando Emmanuel Pazmiño Rentería declaro ser autor del presente trabajo yeximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 67 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente dice: “ Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad ”

F.....

Autor : Pazmiño Rentería Rolando Emmanuel

Cédula:1104547714

DEDICATORIA

A Dios: Cuantas veces en el camino para lograr este triunfo me sentí sin fuerzas, sin ánimo o voluntad de seguir adelante, pero Tu mejor que nadie sabes quien soy y cuanto te agradezco por todas las oportunidades que me has brindado en la vida. Se que de una u otra forma me enviabas situaciones en las cuales había una enseñanza o palabra de aliento para mí, por eso Dios este triunfo es para Ti.

A mis padres, porque creyeron en mi y porque me sacaron adelante, dándome ejemplos dignos de superación y entrega, gracias a ustedes, hoy puedo ver alcanzada mi meta, ya que siempre estuvieron impulsándome en los momentos más difíciles de mi carrera, y por el orgullo que sienten por mi, fue lo que me hizo ir hasta el final. Va por ustedes, por lo que valen, porque admiro su fortaleza y por lo que han hecho de mí.

A una persona muy especial (S.V.), que toco mi corazón y formó parte de mi vida a la cual debo este triunfo alcanzado, quien me apoyo y alentó para continuar cuando parecía que me iba a rendir. Gracias por ayudarme, haber caminado tan lejos y poder alcanzar una meta más de mi vida a pesar de los tropiezos, mi errores, de mis fortalezas y debilidades, tu supiste alentarme y ayudarme a levantar y continuar, es lo menos que te mereces por siempre mi aprecio y estima .

AGRADECIMENTOS

Una mención de gratitud quiero extender a todo el personal que labora en Hospital Oncológico SOLCA Loja , de manera especial a la Dr. José Molina en calidad de director médico quien me abrió las puertas de esta institución para poder llevar acabo mi proyecto de fin de carrera.

A la Dra. Katherine Acurio por la colaboración , paciencia , apoyo brindado desde siempre , sobre todo por esa gran amistad que me a brindado , por escucharme y aconsejarme siempre.

A los médicos tratantes: Dr. Raúl Pineda y Dra. Patricia Pogo por su desinteresada colaboración y asistencia profesional durante el trayecto de mi tesis.

A los médicos residentes del área de quimioterapia por su predisposición y colaboración profesional durante el trayecto de mi tesis.

A las compañeras de laboratorio: María del Cisne, Sandrita, Eliana, Diana, Sofia, Jeanine y Cecilia, gracias por su apoyo, por compartir momentos amenos , por tener siempre tendida su mano amiga .

A cada uno de los pacientes ya que sin su valiosa colaboración no habría sido posible llevar a efecto mi proyecto de fin de carrera.

A un amigo que me ha acompañado durante el largo camino, brindándome siempre su orientación con profesionalismo ético en la adquisición de conocimientos y afianzando mi formación.

Sin mas que decir, gracias a todos por su comprensión y generosa amistad, siempre los llevaré en mi corazón.

Rolando

INDICE DE CONTENIDOS

Certificación.....	I
Declaración de autoría y cesión de derechos.....	II
Dedicatoria	III
Agradecimientos	IV
Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3

CAPITULO I

1. Antecedentes.....	4
1.1 Anatomía del riñón.....	4
1.2 La nefrona.....	5
1.3 El glomérulo.....	5
1.4 Túbulo proximal.....	6
1.5 Asa de Henle	6
1.6 Túbulo contorneado distal.....	7
1.7 Túbulo distal terminal y colector cortical.....	7

CAPITULO II

2 Alteraciones fisiológicas en pacientes con daño renal por agentes quimioterapéuticos	9
2.1 Síndrome nefrótico.....	9
2.2 Insuficiencia renal.....	9
2.3 Insuficiencia renal Aguda.....	9
2.4 Insuficiencia renal Crónica.....	10
2.5 Tubulopatía.....	10
2.6 Alteraciones en la concentración electrolítica	11
2.6.1 Hiponatremia.....	11
2.6.2 Hipomagnesemia	11
2.6.3 Hipercalcemia	12
2.6.4 Hiperfosfatemia	12

CAPITULO III

3 Nefrotoxicidad	13
------------------------	----

3.1	Fármacos antineoplásicos	14
3.1.1	Cisplatino.....	15
3.1.1.2	Farmacología clínica.....	15
3.1.1.3	Vías de excreción.....	15
3.1.1.4	Toxicidad clínica.....	16
3.1.1.5	Mecanismo de acción	16
3.2	Metotrexato.....	17
3.2.1	Farmacología clínica.....	17
3.2.2	Vías de excreción.....	17
3.2.3	Toxicidad clínica.....	17
3.2.4	Mecanismo de acción	17
3.3	Ifosfamida	18
3.3.1	Farmacología clínica.....	18
3.3.2	Vías de excreción.....	18
3.3.3	Toxicidad clínica.....	19
3.3.4	Mecanismo de acción	19
CAPITULO IV		
4.	Pruebas de laboratorio en enfermedades renal.....	20
4.1	Pruebas de función glomerular.....	20
4.2	Niveles de producto de desechos plasmáticos	20
4.2.1	Creatinina.....	20
4.2.2	Urea.....	20
4.3	Pruebas urinarias para determinar permeabilidad glomerular.....	20
4.4	Pruebas de función tubular.....	21
4.5	Fracción de excreción de sodio	21
4.6	Evaluación del estado de hidratación.....	21
4.7	Electrólitos.....	21
CAPITULO V		
5	Cystatin C.....	22
CAPITULO VI		
6	Metodología	23

6.1	Equipos.....	24
6.1.1	Analizador de electrolitos	24
6.1.2	Muestra de sangre.....	29
6.1.3	Muestras de orina.....	30
6.2	Analizador Cobas C 311.....	30
6.2.1	Muestra de sangre.....	31
6.2.2	Muestra de orina	31
6.2.3	Análisis estadístico.....	31
CAPITULO VII		
7	Resultados y discusión	32
CAPITULO VIII		
8	Conclusiones y recomendaciones.....	40
CAPITULO IX		
9	Bibliografía	42
CAPITULO X		
10.	Anexos	47

RESUMEN

El riñón es un órgano importante del cuerpo humano en la realización de las funciones metabólicas esenciales: metabolismo, excreción de agentes terapéuticos y de diagnóstico. El riñón es vulnerable a desarrollar diversas formas de lesión Pos-Pre renal e intrínseca. La quimioterapia induce nefrotoxicidad que es un importante obstáculo para la aplicación de un óptimo tratamiento en pacientes con cáncer el cual se puede presentar en cualquier segmento o una combinación de los segmentos de la nefrona. Para el estudio se consideraron criterios de inclusión, exclusión y un cronograma de toma de muestras. Se ha planteado determinar la sensibilidad de la Cystatin C frente a la creatinina como marcador de daño renal, las alteraciones fisiológicas de la función renal que pueden presentar los pacientes oncológicos. Se emplearon muestras biológicas tanto de sangre como de orina. Para su análisis se empleó un Analizador de Electrolitos 9180 y Cobas C 311(roche). Cystatin C mostró ser más sensible frente a la creatinina con un AUC 0.947, los pacientes presentaron una Hiponatremia 60% e Hipopotasemia 85% y un FENa > 1%.

Palabras claves : Nefrotoxicidad , Agentes antineoplásicos , Cystatin C y FENA.

ABSTRACT

The kidney is an important organ of the human body in carrying out essential metabolic functions: metabolism, excretion of therapeutic and diagnostic agents. The kidney is vulnerable to various forms of injury develop Post-renal and intrinsic Pre. Chemotherapy induced nephrotoxicity is a major obstacle to the implementation of an optimal treatment in patients with cancer, which can occur in any segment or combination of segments of the nephron. For the study inclusion criteria were raised, exclusion and timing of collection of samples. It has been proposed to determine the sensitivity of Cystatin C, changes in renal function. Biological samples were used both blood and urine. For analysis we used a 9180 and Electrolyte Analyzer Cobas c 311 (Roche). Cystatin C is more sensitive to determine kidney damage with 0.947 AUC, electrolyte disturbance sodium and potassium (hyponatremia and hypokalemia) and FENa> 1%.

Keywords: Nephrotoxicity, antineoplastic agents, cystatin C and FENa.

INTRODUCCION

El cáncer es una enfermedad que se caracteriza por la división incontrolada de células y estas células tienen la capacidad de invadir otros tejidos, ya sea por invasión o migración a distintos sitios de metástasis.¹² La tasa mundial de cáncer es alto y está creciendo todavía más, en todo el mundo cada año más de 11 millones de personas son diagnosticadas con cáncer. En 2020, el número se espera que aumente a 16 millones. Además el cáncer causa más de 8 millones de muertes al año en todo el mundo.¹

La quimioterapia induce nefrotoxicidad que es un importante obstáculo para la aplicación de un óptimo tratamiento en pacientes con cáncer. Varios fármacos antineoplásicos pueden causar efectos nefrotóxicos que van desde trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, disminución de la TFG e insuficiencia renal.¹⁴ La insuficiencia renal en el paciente con cáncer es a menudo multifactorial, pero aún es clínicamente útil para considerar las causas como pre-renal, intrínseca, y post-renal⁷.

Entre las drogas utilizadas en el tratamiento antineoplásico tenemos: cisplatino, ifosfamida, ciclofosfamida, metrotexato, etc.

El cisplatino (Cis-diaminodicloroplatino (II), CDDP) es un fármaco antineoplásico utilizado en el tratamiento de muchos cánceres de órganos sólidos, incluyendo los de la cabeza, cuello, pulmón, testículos, ovario y mama. Si bien la toxicidad incluye ototoxicidad, gastrotoxicidad, mielosupresión, y reacciones alérgicas,²⁻³ la principal limitante de la dosis de cisplatino es su efecto secundario la nefrotoxicidad.⁴⁻⁵

Ifosfamida (IFO) es un agente quimioterapéutico usado en las últimas 2 décadas para el tratamiento de adultos y de los diversos tumores sólidos pediátrico.⁶ La alteración de la función renal, más comúnmente se manifiesta como daño del túbulo proximal. La toxicidad glomerular suele ser secundaria a la del túbulo,¹⁰ aunque la toxicidad distal grave es poco frecuente.¹¹

El Metrotexato (MTX). Presenta tres mecanismos principales de nefrotoxicidad. El primero es la inducida por una reacción alérgica, que usualmente aparece como la nefritis intersticial. El segundo mecanismo es la toxicidad directa farmacológica contra los túbulos renales. La tercera es la precipitación de MTX, que se conecta a los túbulos renales. Los dos últimos son por lo tanto dependiente de la dosis y se asocian generalmente con altas dosis de quimioterapia.¹³

La nefrotoxicidad es un efecto adverso ciertamente inherente de los agentes antitumorales,⁸ se puede presentar en cualquier segmento o una combinación de los segmentos de la nefrona: glomérulo, túbulo proximal o distal, o en el conducto colector.⁹

La valoración de la función renal en pacientes oncológicos es clave para la identificación temprana y el manejo adecuado de sus alteraciones fisiológicas. Recientemente se ha propuesto como marcador de función renal a la Cystatin C sérica, que es una proteína no glicosilada, en vista de que sus niveles séricos no se ven influenciados por el género, edad, raza ni índice de masa corporal, contrariamente a la creatinina sérica, haciendo de ésta última un parámetro insensible a leves cambios en la TFG por su amplio rango de referencia.⁴⁹

Estudios han demostrado la toxicidad de los fármacos antineoplásicos sin embargo, en nuestro país no existe estudios de daño de la función renal en pacientes que reciben quimioterapia. Tomando en consideración la importancia que tiene la nefrotoxicidad en la tolerancia y continuación de la terapia en pacientes con cáncer y a que no existe en el Hospital Oncológico de SOLCA Loja un patrón de referencia en cuanto a la nefrotoxicidad por agentes antineoplásicos el presente trabajo tiene como finalidad determinar las alteraciones del funcionamiento renal en pacientes con patologías neoplásicas que reciban Ifosfamida, Metrotexato, Cisplatino y sus derivados para ello se realizaron exámenes de laboratorio como Urea, Creatinina, Electrolitos, Albúmina y Proteínas en suero y orina, de igual manera el valor predictivo de la Cystatin C como marcador de función renal lo cual contribuirá a optimizar la atención del paciente oncológico.

CAPITULO 1

No es exagerado decir que la composición de la sangre
está determinada no tanto por lo que se come,
si no por lo que el riñón retiene.

Homer Smit

1. Antecedentes

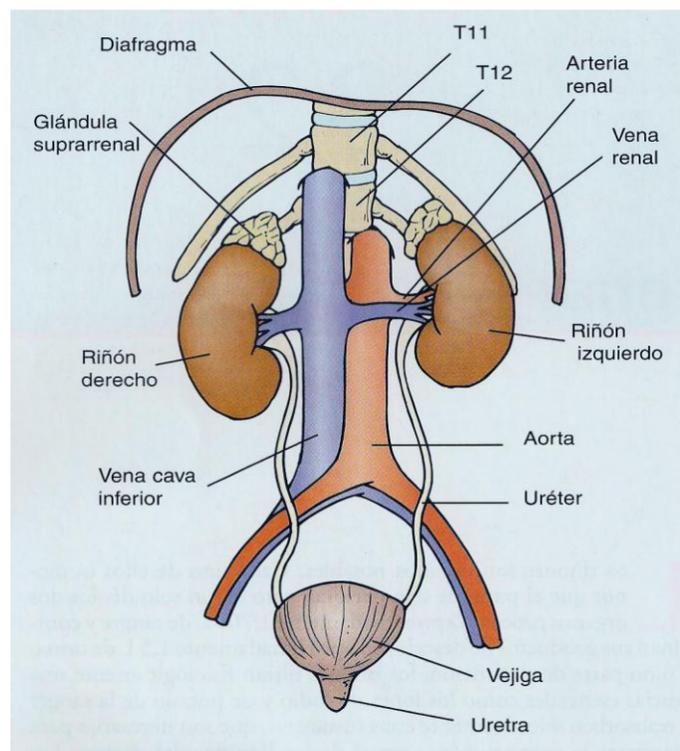
1.1 Anatomía del riñón

Los riñones son dos órganos en forma de poroto situados uno a cada lado de la columna vertebral, a nivel de las vértebras 12^a torácica y 3^a lumbar, fuera de la cavidad peritoneal, en la parte posterior del abdomen superior. El riñón típico de un adulto mide 10-12cm de largo, 7 cm ancho, 3 cm de espesor y pesa 135-150 gr.

Cada riñón está cubierto por tres capas de tejido:

1. Capa más profunda o cápsula fibrosa renal: es una capa lisa y transparente de tejido conectivo denso irregular que se continua con la capa externa del uréter, sirve como una barrera para los traumatismos y ayuda a mantener la forma del riñón.
2. Capa intermedia o la cápsula adiposa: es una masa de tejido adiposo que rodea a la cápsula renal.
3. Capa superficial o la fascia renal: es una capa fina de tejido conectivo denso irregular que fija al riñón a las estructuras que lo rodean y a la pared abdominal.¹⁵ (Fig 1)

Fig. 1 Anatomía del Riñón



Fuente: Tortora – Derrickson .2008.Principios de Anatomía y Fisiología. 11^a Edición. Editorial Panamericana

Los riñones tienen la capacidad de controlar la cantidad de fluido corporal, las concentraciones de electrolitos, como sodio y potasio, y el equilibrio ácido-base del cuerpo. Filtran los productos de desecho del metabolismo del cuerpo, como la urea a partir del metabolismo de proteínas y el ácido úrico de la degradación del ADN. Dos productos de desecho en la sangre se puede medir: el nitrógeno de urea en sangre (BUN) y creatinina (Cr).²¹

A los riñones les compete la mayor parte de la actividad del aparato urinario, cuyas funciones son las siguientes:

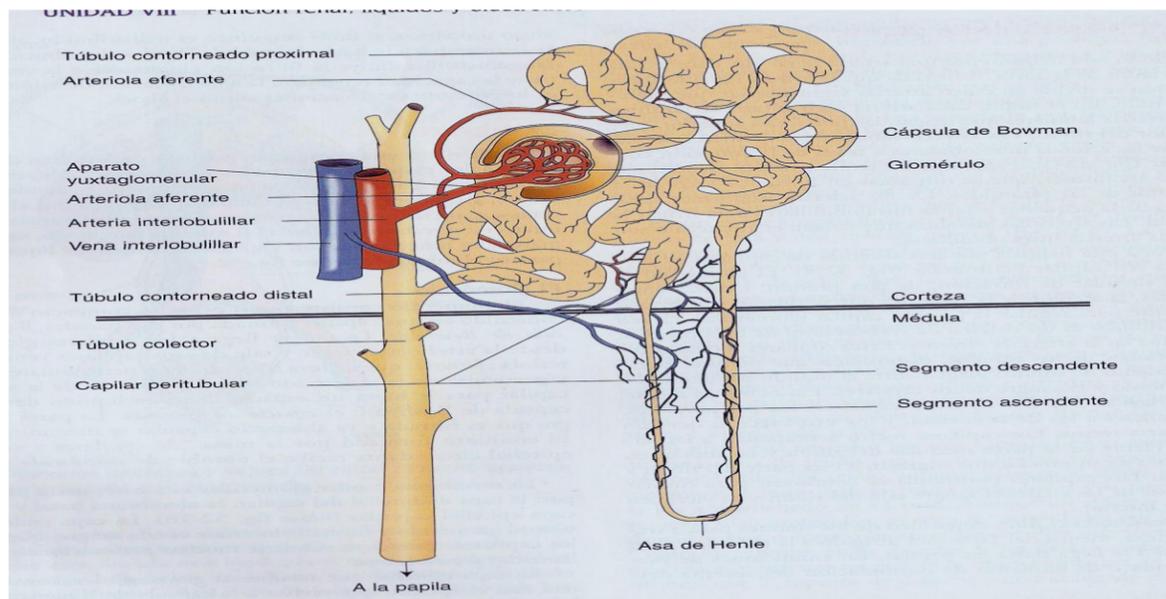
- 1.Regulación de la composición iónica de la sangre: los riñones ayudan a regular los niveles plasmáticos de diversos iones en especial sodio (Na)⁺, potasio (K)⁺, calcio (Ca²⁺), cloruro (Cl)⁻ y fosfato (HPO₄).²
2. Regulación del pH sanguíneo: los riñones excretan una cantidad variable de iones hidrógeno (H⁺) hacia la orina y conservan los iones bicarbonato (HCO₃⁻), que son importantes para amortiguar los H⁺ de la sangre.

3. Regulación del volumen plasmático: los riñones regulan el volumen plasmático conservando o eliminando agua en la orina. Un aumento en el volumen plasmático aumenta la presión arterial; un descenso plasmático disminuye la presión arterial.
4. Regulación de la presión arterial: los riñones también intervienen en la regulación de la presión arterial secretando la enzima renina, que activa al sistema renina-angiotensina-aldosterona, el aumento de la renina ocasiona un ascenso de la presión arterial.
5. Mantenimiento de la osmolaridad sanguínea: Regulando por separado la pérdida de agua y la pérdida de soluto en la orina, los riñones mantienen la osmolaridad sanguínea relativamente constante alrededor de los 300 mOsm/L.
6. Producción de hormonas: Los riñones producen dos hormonas. El calcitriol, la forma activa de la vitamina D, ayuda a regular la homeostasis del calcio y la eritropoyetina estimula la producción de glóbulos rojos.
7. Regulación de la concentración de glucosa en la orina: Como el hígado, los riñones pueden usar el aminoácido glutamina para la gluconeogénesis, la síntesis de nuevas moléculas de glucosa y luego liberar glucosa para mantener su nivel normal.
8. Excreción de desechos y sustancias extrañas: Mediante la formación de la orina los riñones excretan desechos, sustancias que no tienen una función útil en el organismo. Algunos de los desechos excretados con la orina son el producto de reacciones metabólicas en el organismo, como el amoniaco y la urea de la desaminación de los aminoácidos; bilirrubina del catabolismo de la hemoglobina; creatinina de la degradación de fosfocreatina en las fibras musculares, y el ácido úrico del catabolismo de los ácidos nucleicos.²²

1.2 La nefrona

Cada riñón está compuesto por más de 1 millón de unidades funcionales pequeñas, agrupadas densamente, denominadas nefronas. Cada nefrona consta de dos partes: un corpúsculo renal donde se filtra el plasma sanguíneo y un túbulo renal, hacia el cual pasa el líquido filtrado. Los dos componentes del corpúsculo renal son el glomérulo (red capilar) y la capsula glomerular (de Bowman), una cubierta epitelial de pared doble que rodea a los capilares glomerulares. El plasma sanguíneo se filtra en la capsula glomerular y luego el líquido filtrado pasa al túbulo renal, que tiene tres sectores principales: 1. túbulo contorneado proximal 2. Asa de Henle y 3. túbulo contorneado distal.¹⁶ (Fig. 2)

Fig. 2 Estructura de la Nefrona



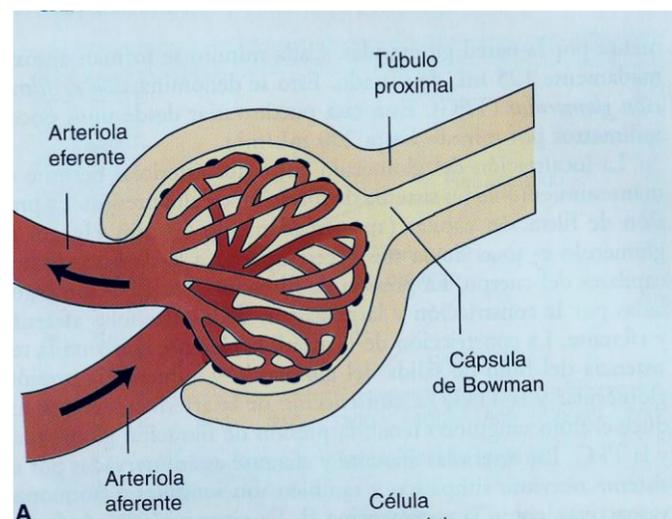
Fuente: Tortora – Derrickson .2008.Principios de Anatomía y Fisiología. 11ª Edición. Editorial Panamericana

1.3 El glomérulo

El glomérulo consiste en un penacho compacto de capilares contenido en una cápsula formada por dos paredes, llamada cápsula de Bowman. La cápsula glomerular (Bowman) esta constituida por las capas visceral y parietal. La capa visceral consiste en células epiteliales planas simples modificadas, llamadas podocitos (podo, de podós y cito de kytos célula). Las numerosas proyecciones en forma de pie de estas células (pedicelos) rodea la capa simple de células endoteliales de los capilares glomerulares y forman la pared interna de la cápsula. La capa parietal externa de la capsula glomerular consiste en epitelio pavimentoso simple.¹⁶

La sangre llega a los capilares glomerulares desde la arteriola aferente y sale de esos capilares yendo a la arteria eferente, que la lleva a los capilares peritubulares. Líquido y partículas de la sangre son filtrados a través de la membrana capilar para ir hasta un espacio lleno de liquido dentro de la cápsula de Bowman: el espacio de Bowman. La parte de la sangre que es filtrada y va al espacio capsular se denomina filtrado.¹⁵ (Fig 3)

Fig. 3 Estructura del glomérulo



Fuente: Tortora – Derrickson .2008.Principios de Anatomía y Fisiología.

11ª Edición. Editorial Panamericana

1.4 Túbulo proximal

Los procesos de reabsorción y secreción que ocurren en el sistema tubular tienen lugar en el túbulo proximal, allí se producen la reabsorción de sustancias con importancia nutricional, como glucosa, aminoácidos, lactato y vitaminas hidrosolubles. Los electrolitos como sodio, potasio, cloruro y bicarbonato son reabsorbidos en un 65 a 80%.¹⁵ En el túbulo contorneado proximal hay células epiteliales cúbicas simples con un borde en cepillo de microvellosidades en su superficie apical.

Estas microvellosidades, aumentan la superficie de adsorción y secreción.¹⁶ El túbulo proximal es altamente permeable para el agua y el movimiento osmótico del agua ocurre con tanta rapidez, que la diferencia de concentración de solutos a cada lado de la membrana es superior a unos pocos miliosmoles.¹⁵

1.5 Asa de henle

El asa de Henle se divide en tres segmentos: segmento descendente delgado, segmento ascendente delgado y segmento ascendente grueso.

El componente descendente delgado es sumamente permeable para el agua y moderadamente permeable para la urea, sodio y otros iones. Por el contrario, el segmento ascendente es impermeable para el agua, cuando el líquido se desplaza a través de la porción descendente se reabsorben agua hasta que la osmolalidad del líquido tubular se equilibra con la del líquido intersticial que es más hipotónica. El segmento ascendente es impermeable para el agua, son reabsorbidos solutos pero el agua no puede seguirlos, en consecuencia, el líquido intratubular se torna más y más diluido alcanzando a menudo una osmolalidad de 100 mOsm/kg de H₂O .

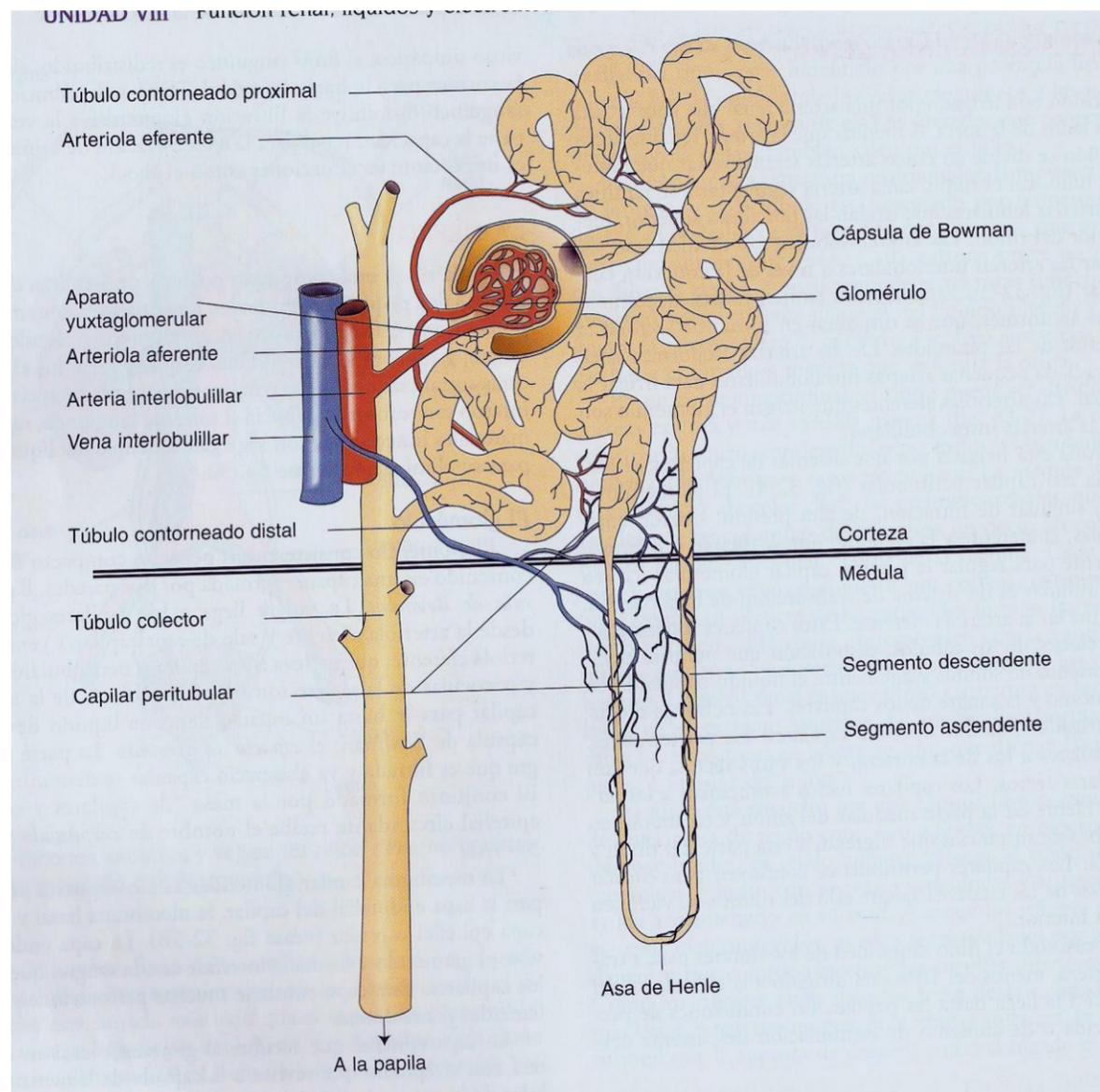
El segmento grueso del asa de Henle comienza en la porción ascendente, donde las células epiteliales se hacen más gruesas, este segmento es impermeable al agua. El segmento grueso contiene un sistema de cotransporte $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{Cl}^-$.¹⁵

1.6 Túbulo contorneado distal

El túbulo contorneado distal es relativamente impermeable para el agua y la reabsorción de cloruro de sodio desde este segmento diluye adicionalmente el líquido intratubular. La reabsorción de sodio se produce por un mecanismo de cotransporte de sodio y cloro. A diferencia de la parte ascendente gruesa del asa de Henle, en este segmento del túbulo ni el calcio ni el magnesio son reabsorbidos.¹⁵ (Fig. 4)

1.7 Túbulo distal terminal y colector cortical

Fig. 4 Estructura tubular



Fuente: Tortora – Derrickson .2008.Principios de Anatomía y Fisiología. 11ª Edición. Editorial Panamericana

El túbulo distal terminal y el túbulo colector cortical constituyen el sitio donde la aldosterona ejerce su acción sobre la reabsorción de sodio y potasio. El túbulo distal terminal y el túbulo colector cortical constituyen asimismo el sitio principal de regulación de la excreción renal de potasio. Este segmento está formado por dos tipos de células: células principales y células intercaladas. Las células principales reabsorben sodio y agua del filtrado tubular y segregan potasio hacia este líquido, las células intercaladas usan canales separados para el transporte de sodio y potasio, en lugar de mecanismos de cotransporte.¹⁵

CAPITULO II

“Hay en el mundo un lenguaje que todos comprenden:
es el lenguaje del entusiasmo, de las cosas hechas
con amor y con voluntad, en busca de aquello que
se desea o en lo que se cree”

Paulo Coelho

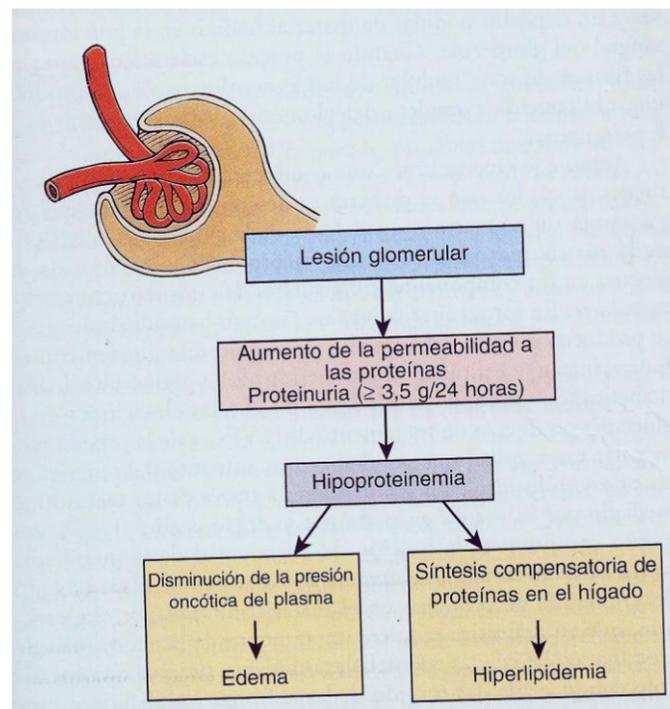
2. Alteraciones fisiológicas en pacientes con daño renal por agentes quimioterapéuticos

La duración y gravedad de la enfermedad afectan las manifestaciones observadas y es típico que comprendan una o más de las siguientes: 1) alteraciones del volumen de la orina (oliguria, anuria, poliuria); 2) alteraciones del sedimento urinario (eritrocitos, leucocitos, cilindros y cristales); 3) eliminación anormal de las proteínas séricas (proteinuria); 4) disminución de la tasa de filtración glomerular (TFR) (hiperazoemia); 5) hipertensión con o sin aumento del volumen total de los líquidos corporales (edema); 6) trastornos de los electrolitos, o 7) en algunos síndromes, fiebre y dolor.⁴⁰

2.1 Síndrome nefrótico

El síndrome nefrótico no es una glomerulopatía específica sino una constelación de hallazgos clínicos causados por un aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas plasmáticas. El síndrome nefrótico se caracteriza por proteinuria masiva mayor 3.5 mg/dl y lipiduria (grasa libre, cuerpos ovalados, cilindros grasos), junto con hipoalbuminemia (menor 3g/dl), edema generalizado e hiperlipemia (colesterol mayor de 300mg/dl).¹⁵⁹ (fig 5)

Fig. 5 Fisiología del Síndrome nefrótico



Fuente: Tortora – Derrickson .2008.Principios de Anatomía y Fisiología. 11ª Edición. Editorial Panamericana

2.2 Insuficiencia renal

La insuficiencia renal se produce cuando los riñones no son capaces de eliminar los productos finales del metabolismo presentes en la sangre y de regular el equilibrio hidroelectrolítico y el estado ácido – base de los líquidos extracelulares.²⁶

2.3 Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda representa una disminución rápida de las funciones del riñón suficiente para aumentar los niveles sanguíneos de desechos nitrogenados y para alterar el equilibrio hidroelectrolítico, el indicador más frecuente de insuficiencia renal aguda es la Azoemia.¹ En la insuficiencia renal aguda disminuye la velocidad de filtración glomerular (VFG).²⁶

La lesión renal aguda es una complicación frecuente y temida en la población oncológica . Los pacientes con cáncer que están ingresados con o debido a IRA (Insuficiencia Renal Aguda) o que desarrollan IRA durante su estancia suelen tener peores resultados, sobre todo en la presencia de fallo en múltiples órganos. IRA puede ocurrir como consecuencia directa (invasión maligna del riñón, obstrucción del tracto urinario) o indirecta (síndrome urémico

hemolítico, hipercalcemia) como consecuencia del mismo cáncer, su tratamiento (nefropatía inducida por drogas, síndrome de lisis tumoral), o complicaciones asociadas (choque séptico, insuficiencia cardíaca). Por desgracia, la sepsis es la principal causa más frecuente de IRA en pacientes con cáncer.²⁹

Así, la identificación precoz de los pacientes con riesgo de lesión renal aguda, medidas preventivas o intervenciones tempranas tendrán una importancia para tratar de reducir la mortalidad asociada, morbilidad y carga económica en estos pacientes.

2.4 Insuficiencia renal crónica

A diferencia de la insuficiencia renal aguda, la insuficiencia renal crónica representa la destrucción progresiva e irreversible de las estructuras renales. La insuficiencia renal crónica puede deberse a varios trastornos que producen la pérdida de las nefronas como: diabetes, hipertensión, glomerulonefritis y enfermedades poliquísticas. Cualquiera que sea la causa, la insuficiencia renal crónica se asocia con la pérdida de las células renales y con deterioro progresivo de la filtración glomerular, de la capacidad de reabsorción tubular y de las funciones endocrinas de los riñones.²⁶

La enfermedad renal crónica actualmente se define como una tasa de filtración glomerular basado en creatinina inferior a 60 ml/min/1.73m² o una orina cuya proporción albúmina creatinina de 30mg/g o más. La enfermedad renal crónica se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos, incluyendo la muerte, eventos cardiovasculares y el desarrollo de enfermedad renal terminal.³⁰

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad renal crónica son: acumulación aguda de desechos nitrogenados, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico y del estado ácido base, trastornos de los minerales y esqueléticos, anemia y trastornos de la coagulación, hipertensión, trastornos gastrointestinales, complicaciones neurológicas.¹⁵

2.5 Tubulopatía

Varios agentes quimioterapéuticos son captados por las células tubulares provocando lesión tubular y en algunos casos disminución de la TFG. Los medicamentos que originan lesión en uno o más segmentos tubulares incluyen cisplatino, ifosfamida, azacitidina y diaziquona, estando todos relacionados con un síndrome de Falconi. El cetuximab es un medicamento que origina pérdida aislada de magnesio mientras que imatinib y gefitinib promueven pérdida renal de fosfato e hipofosfatemia. Medicamentos como vincristina y ciclofosfamida aumentan la liberación de hormona antidiurética (ADH) incrementando el riesgo de hiponatremia por síndrome de secreción inapropiada de esta hormona.³⁷ (tabla 1)

Tabla 1 . Patologías causadas por fármacos antineoplásicos.

TUBULOPATIA					FALLA RENAL AGUA		
síndrome Falconi	Pérdida renal de sal	Pérdida renal de magnesio	DIN	Pre-renal síndrome de fuga capilar	NTA	Nefropatía por cristales	síndrome nefrítico MAT
Cisplatino	Cisplatino	Cisplatino	Cisplatino	IL2	Cisplatino	MTX	Mitomicina C
Ifosfamida	Carbaplatino	Carboplatino	Ifosfamida		Carboplatino		Gemcitabina
Azacitadina	Azacutidina	Cetuximab			Oxaliplatino		
Diaziquone		panitumumab			Ifosfamida		
Imatinib					Zoledronato		
Gefinitib					Pentostatina		
					Imatinib		
ENFERMEDAD RENAL CRONICA					OTROS		
Nefritis intersticial crónica	GE				síndrome nefrítico		SIADH

Nitrosoureas	Nitrosoureas	Agentes antiangiogénicos	Ciclofosfamida
Cisplatino		Pamidronato	Vincristina
Metrotexate		Interferón	

Tomado de: Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents : Clinical manifestations, pathobiology and prevention. Nephrol 2010.

Nota : NTA Necrosis tubular aguda ; DIN diabetes insípida nefrogénica; MTA microangiopatía trombótica; GE glomeruloesclerosis .

2.6 Alteraciones en la concentración de electrolitos

2.6.1 Hiponatremia

La hiponatremia representa una disminución de la concentración plasmática de sodio por debajo de 135 mEq/L. La hiponatremia hipertónica se debe al desvío osmótico de agua desde el LI(Líquido intracelular) hacia el LE(Líquido extra celular). La hiponatremia normovolémica corresponde a la retención de agua con dilución del sodio y mantenimiento del volumen del LE dentro de los límites normales.²⁶ (tabla 2)

Tabla 2. Causas y manifestaciones clínicas de hiponatremia .

CAUSAS		MANIFESTACIONES	
Pérdidas excesivas de sodio y reposición con agua corriente		Nivel sérico de sodio inferiores a 135 mEq/L	
Sudoración inducida por el ejercicio o por el calor y reposición con líquidos sin sodio		Disminución de la osmolalidad sérica	
Pérdidas por vía gastrointestinal	Vómito Diarrea	Dilución de los componentes de la sangre	Hematocrito Nitrógeno ureico en sangre.

Fuente :Carol Mattson Porth.2008.fisiopatología:Salud-enfermedad:un enfoque conceptual. 7º edición.Eitorial panamericana.

2.6.2 Hipomagnesemia

La hipomagnesemia es la concentración plasmática inferior a 1.8mg/dl, y se observa en situaciones que limitan la ingesta o aumentan las pérdidas por vía intestinal o renal.²⁶ (Tabla 3)

Tabla 3 Causas y manifestaciones clínicas de hipomagnesemia.

CAUSAS	MANIFESTACIONES
Alteración de la ingesta o absorción	Nivel sérico inferiores a 1.8mg/dl.
Desnutrición, Alcoholismo	Manifestaciones neuromusculares, cambios de la personalidad
Aumento de las pérdidas: Diuréticos, Hiperparatiroidismo, Hiperaldosteronismo.	Taquicardia, Hipertensión

Fuente :Carol Mattson Porth.2008.fisiopatología:Salud-enfermedad:un enfoque conceptual. 7º edición.Eitorial panamericana.

2.6.3 Hipercalcemia

La hipercalcemia es el aumento de la concentración plasmática de calcio superior a 10.5 mg/dl. Pueden detectarse niveles falsamente elevados como consecuencia de la extracción de sangre durante un periodo prolongado con torniquete demasiado apretado.²⁶ (Tabla 4)

Tabla4. Causas y manifestaciones clínicas de hipercalcemia.

CAUSAS		MANIFESTACIONES	
Aumento de la absorción por vía intestinal	Exceso de vitamina D	Nivel sérico inferiores a 10.5mg/dl.	
	Exceso de calcio en la dieta		
Aumento de la resorción ósea	Aumento de la hormona paratiroidea	Alteración de la capacidad para concentrar orina	Poliuria
	Neoplasias malignas		Polidipsia
Disminución de la eliminación	Diuréticos Tiazídicos	Manifestaciones gastrointestinales	Anorexia
	Tratamiento con litio		Nauseas

Fuente :Carol Mattson Porth.2008.fisiopatología:Salud-enfermedad:un enfoque conceptual. 7º edición.Eitorial panamericana.

2.6.4 Hiperfosfatemia

Corresponde al aumento de la concentración plasmática de fósforo por encima de 4.5 mg/dl. ²⁶(Tabla 5)

Tabla 5. Causas y manifestaciones clínicas de hiperfosfatemia.

CAUSAS		MANIFESTACIONES	
Sobrecarga aguda de fósforo	Laxantes y enemas de fosfatos	Niveles séricos mayores a 4.5 mg/dl	
	Suplemento de fosfato vía intravenosa		
Transporte desde el compartimento IC aL EC	Traumatismo masivo	Manifestaciones neuromusculares	Parestesias
	Deficiencia de potasio		Tétanos
Alteraciones en la eliminación	Insuficiencia renal	Manifestaciones cardiovasculares	Hipotensión
	Hipoparatiroidismo		Arritmias Cardiacas

Fuente :Carol Mattson Porth.2008.fisiopatología:Salud-enfermedad:un enfoque conceptual. 7º edición.Eitorial panamericana.

CAPITULO III

“La mayoría de las ideas fundamentales de la ciencia son esencialmente sencillas y por regla general pueden ser expresadas en un lenguaje comprensible para todos”.

Albert Einstein

3.NEFROTOXICIDAD

La disfunción renal en pacientes con cáncer complica el cuidado y los resultados del paciente. La prevalencia de la disfunción renal subyacente en pacientes con cáncer se informó a ser tan alta como 60%, La excreción urinaria inevitable de diversos metabolitos quimioterapéuticos pueden causar efectos nefrotóxicos. El daño resultante en el riñón varía con el tipo de quimioterapia, la neoplasia a tratar, la edad del paciente.²⁸

La nefrotoxicidad inducida por quimioterapia es un importante obstáculo para la aplicación óptima del tratamiento en pacientes con cáncer. Varios fármacos antineoplásicos puede causar efectos nefrotóxicos que van desde los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico, disminución de la TFG e insuficiencia renal permanente. La detección precoz de la disfunción renal puede evitar la nefrotoxicidad inducida por quimioterapia. Por esta razón, se necesitan biomarcadores útiles.¹⁷ Los aspectos estructurales y funcionales de la nefrona incluyendo la vasculatura, túbulos, intersticio, y la perfusión glomerular se ven afectados por la quimioterapia.²⁸ Las causas más comunes de muerte en los pacientes con cáncer son: infecciones, falla respiratoria, hepática y renal.³³

Los fármacos antineoplásicos se clasifican en: Agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, fármacos diversos, hormonas y antagonistas. De estas familias de medicamentos, los que mas han tenido relación con efecto nefrótico son los siguientes: Dentro de los agentes alquilantes la ifosfamida y ciclofosfamida; de los antimetabolitos, los análogos del metabolismo intermediario como el metrotexato y por ultimo los derivados del platino. (tabla 6)

Tabla 6. Toxicidad renal . Ampliación de los criterios de la OMS .

	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Creatinina	Normal	<1.5 x N	1.5-3 x N	3.1-6 x N	> 6 x N
Proteinuria	No cambios	1 + 0 < 3 g/l	2-3 + o 3-10 g/l	4 + 0 > 10 g/l	Síndrome nefrótico
Urea	Normal	21-30	31-50	> 50	-
Fallo renal	-	-	-	-	Díálisis
Disuria	Ninguna	Dolor leve	Dolor moderado: control con tratamiento	No control con tratamiento	-
Retención urinaria	Ninguna	Residuo > 100cc	Requiere catéter permanente	Requiere cirugía	-

Tomada del Protocolo , Diagnostico y Terapéutico de la Nefrotoxicidad por Quimioterapia.

La clasificación RIFLE (riesgo de disfunción renal, daño al riñón, insuficiencia de la función renal, pérdida de la función renal en etapa terminal renal), es una definición de consenso que fué desarrollado por expertos en IRA. La clasificación RIFLE se define de acuerdo con un aumento de la creatinina sérica o una disminución de la producción de orina en 3 etapas de gravedad creciente: RIFLE Riesgo, Lesión, Fracaso, o etapas IRA . El RIFLE es una clasificación muy sensible, pero clínicamente relevante, ya que los pacientes que cumplan los criterios RIFLE demuestran un mal pronóstico.⁴³ (tabla 7)

	FILTRACION GLOMERULAR	GASTO URINARIO
RIESGO	Cr sérica x 1.5 disminución > 25% TFG	GU < 5ml /Kg/h por 6 horas
LESION	Incremento Cr x 2 Disminución > 50% TFG	GU > 5ml /Kg/h por 12 horas
FALLA	Incremento Cr x 3 > 75% TFG o > 4 mg/dl Cr	GU > 3ml /Kg/h por 24 horas Anuria x 12H
Pérdida de función	Falla renal persistente Perdida completa de la función por > de 4 semanas	
Enfermedad renal Terminal	Enfermedad renal más de tres meses	

Tabla 7. Criterios RIFLE para valoración renal.

3.1 Fármacos antineoplásicos

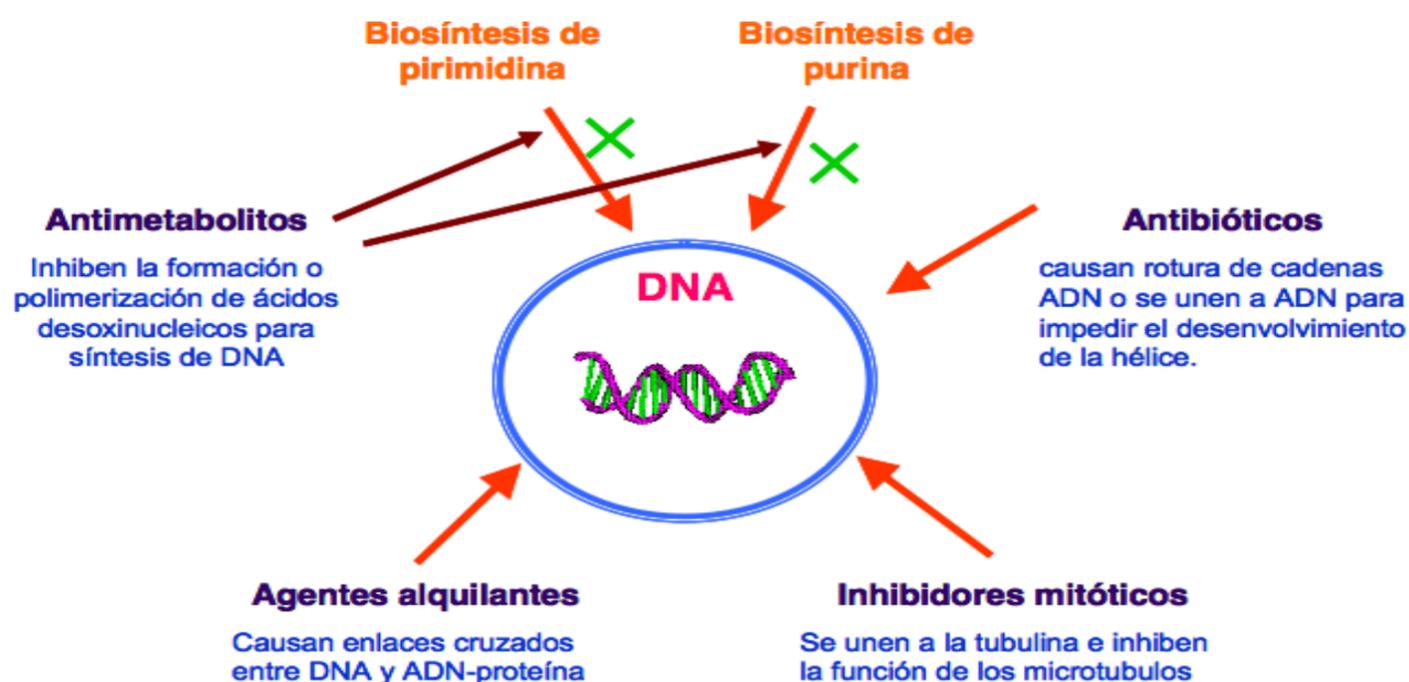
La era moderna de la quimioterapia del cáncer comenzó después de la segunda guerra mundial con la introducción de las mostazas nitrogenadas, agentes alquilantes, aminopterina y un antagonista de los folatos. Estos compuestos produjeron remisiones notables en pacientes con linfoma y en niños con leucemia linfoblástica aguda. Desafortunadamente no se obtuvieron curaciones debido al rápido desarrollo de resistencia a los fármacos, un problema que se ha observado con la introducción de nuevos fármacos en la práctica clínica.

Los fármacos antineoplásicos se clasifican con base en la fase del ciclo celular donde actúan, como:

1. Independientes del ciclo: si afectan las células en cualquier fase del ciclo, incluidas las que se encuentran en reposo.
2. Dependientes del ciclo: si solo afectan células en ciclos activos en el momento de exponerse al fármaco.
3. Dependientes de fase: si actúan principalmente sobre células en una etapa específica del ciclo.

Un medio más útil de clasificar estos fármacos es con base en su mecanismo de acción y su origen. Se pueden designar 4 clases de antineoplásicos los cuales son: antimetabolitos, antibióticos, agentes alquilantes e inhibidores mitóticos⁸¹

Fig6. Mecanismos de acción de los principales grupos de fármacos .



Fuente : Tomado de Principios de Farmacología médica, Harold Kalant.

3.1.1 Cisplatino

3.1.1.1 Farmacología clínica

El cisplatino es el primer análogo del platino que fue introducido hace 20 años aproximadamente el cual fue aprobado por la FDA para su comercialización y todavía se utiliza ampliamente. El uso clínico del cisplatino fue seguido por el carboplatino y recientemente por el oxaliplatino.³³ (Fig. 7)

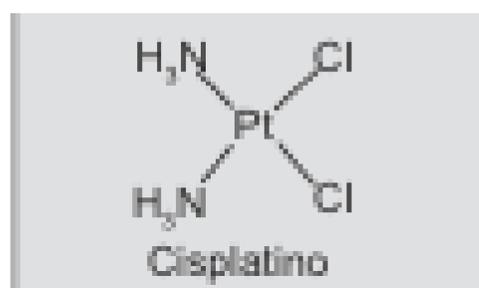


Fig 7. Estructura del cisplatino

Los tres análogos útiles en el contexto clínico difieren en su reactividad, farmacocinética y perfiles de toxicidad. El cisplatino es sumamente reactivo a pH neutro y en soluciones acuosas. Desaparece con rapidez del plasma y forma aductos con los grupos sulfhidriilo de las proteínas en el espacio extracelular y reacciona con los ácidos nucleicos y el glutatión en el medio intracelular. Una pequeña cantidad de platino encontrada en plasma horas después de su administración se halla intacta o como especies reactivas del fármaco; la mayor parte está unida a proteínas. El carboplatino, en virtud de la mayor estabilidad de su grupo donador de dicarboxilato, permanece en plasma como fármaco intacto cerca de 2 horas y es eliminado por excreción renal.⁷⁹

3.1.1.2 Vías de excreción

Después de la administración intravenosa, el cisplatino tiene una semivida de eliminación inicial del plasma de 25 a 50 min: posteriormente disminuye las concentraciones del fármaco total con una semivida de 24 horas o más. Más del 90% del platino en la sangre está unido de manera covalente a proteínas plasmáticas. Se observa concentraciones altas de cisplatino en tejido renal, hepático, intestinal y testicular, pero penetra muy poco en el sistema nervioso central. Solo una pequeña porción del fármaco se excreta por los riñones durante las primeras 6h; a las 24h se eliminó el 25% y en el transcurso de cinco días se recupera en la orina hasta 43% de la dosis administrada.⁵¹

3.1.1.3 Toxicidad clínica

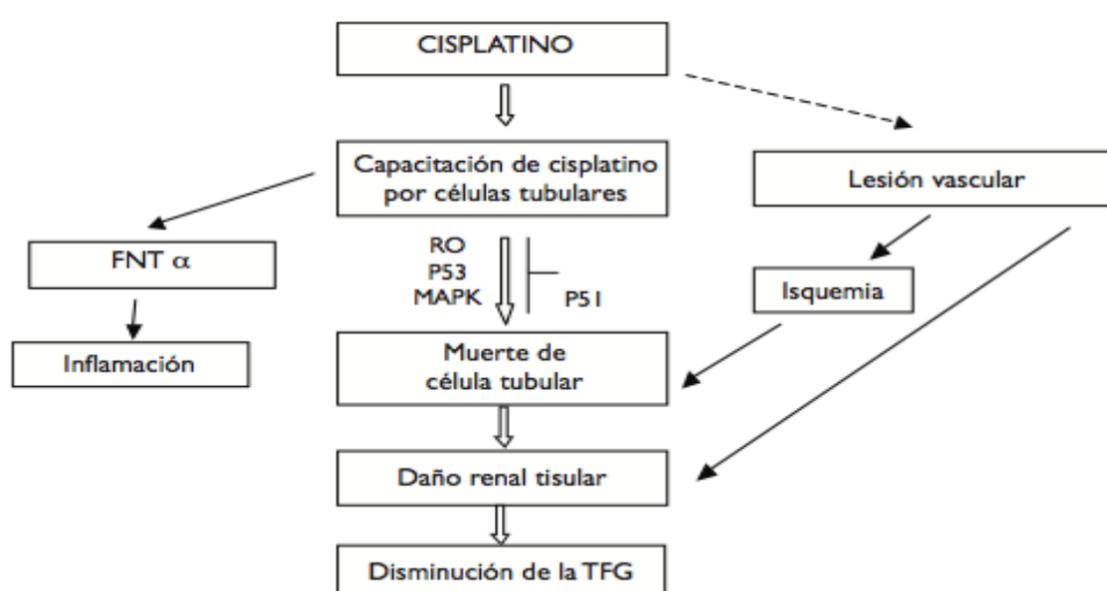
El cisplatino causa directa de la toxicidad tubular que conduce a la nefropatía perdedora de sal con hiponatremia, hipomagnemesia, y en su mayoría leves IRA. La nefrotoxicidad es dependiente de la dosis.¹⁸ La principal característica patológica de la lesión renal inducida por cisplatino es la muerte celular de las células tubulares renales en forma de apoptosis y necrosis. Junto con la muerte de células renales, un componente inflamatorio es también responsable agravante de la lesión renal.²⁴ Esto conduce a un daño tubular y disfunción tubular con Na^+ , K^+ y Mg^{++} y por lo tanto puede causar hipotensión ortostática sintomática e hiponatremia. De igual forma induce hipomagnesemia a través de daño directo a los mecanismos de reabsorción de magnesio en la rama ascendente del asa del Henle y el túbulo distal por ende incrementa la pérdida urinaria de magnesio, como el magnesio juega un papel importante en el mantenimiento de K^+ intracelular los pacientes tratados con cisplatino a menudo muestran una baja en los niveles séricos de potasio.³³

3.1.1.4 Mecanismo de acción

Su eficacia como un agente anticancerígeno, especialmente para tumores sólidos, es casi equiparable a su nefrotoxicidad.²⁷ El cisplatino se une al ADN, que conduce a la formación de enlaces cruzados, dando como resultado plantillas defectuosas de ADN y la detención de la síntesis de ADN y la replicación, en particular en las células cancerosas rápidamente divisorias.²³ La dosis de cisplatino no debe exceder de 120 mg/m^2 y una dosis acumulada de más de 850 mg se asocia con un incremento significativo del riesgo de una reducción en la función del riñón. Las medidas preventivas para la nefrotoxicidad de cisplatino es infusiones de solución salina isotónicas y amifostina (910 mg/m^2).¹⁸ El riñón es el órgano excretor principal de platino, la concentración de platino en la corteza renal es muchas veces mayor que en el plasma y otros órganos.²⁸

El cisplatino es una toxina potente en especial en ambientes con concentraciones bajas de cloruro. En el interior de las células, los átomos de cloro del cisplatino son reemplazados por moléculas de agua. Se cree que los productos de esta hidrólisis serán las especies reactivas que reaccionan con glutatión en el citoplasma y el ADN en el núcleo. Estos eventos moleculares son los responsables de detener la proliferación de las células tumorales. En general, se cree que la lesión de las células tubulares esta mediada tanto por la activación de complejas vías de señalización como la vía de la DNasa,1 la cascada de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la vía del P53 así como por la liberación del citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT).³⁷

Figura 8. Mecanismo de nefrotoxicidad por cisplatino.



Fuente: Tomado de Fujieda M. Matsunaga A. et al. Children's toxicology from bench to bed-Drug induced renal injury:Neprotoxicity induced by cisplatin and ifosfamide in children. Toxicol Sci.2009.

3.2 Metotrexato

3.2.1 Farmacología clínica

Igual que la mayor parte de los antimetabolitos, el metotrexato sólo es parcialmente selectivo para células tumorales y tóxico en todas la células normales en división rápida; como las del epitelio intestinal y la médula ósea.⁵¹

El metotrexato se absorbe bien por vía oral en dosis de 25 mg/m² o menos, y se usa por esa vía en la terapia de mantenimiento de la ALL. De lo contrario, se administra en primer lugar por vía intravenosa en dosis de 50 a 500 mg/m² o en esquemas con dosis más altas con rescate de leucovorín. Los esquemas con un solo fármaco presentan gran variación y deben ajustarse a las indicaciones específicas. El apego cuidadoso a esquemas comprobados es crítico, con especial atención al estado de la función renal del paciente previo al tratamiento, ya que puede alterar en forma drástica la tolerancia al medicamento.⁷⁹

3.2.2 Vías de excreción

Hasta 90% de una dosis administrada se excreta sin modificar por la orina en el transcurso de 48h, principalmente en las primeras 8 a 12h, sin embargo después de dosis altas se detectan con facilidad metabolitos, que incluyen 7-hidroximetotrexato que es potencialmente nefrotóxico.⁵¹

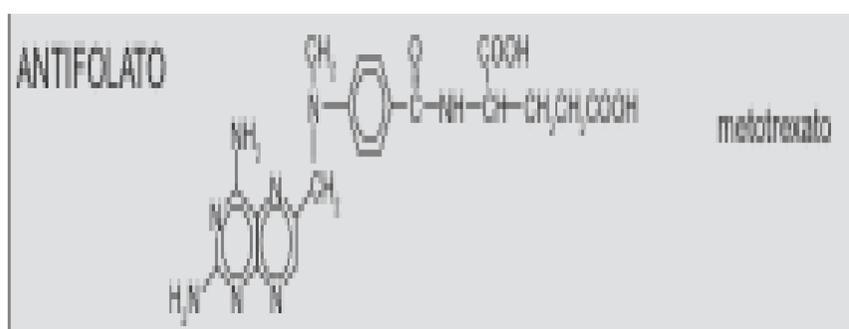
3.2.3 Toxicidad clínica

El metotrexato puede causar lesión renal aguda por cristalización y precipitación en los túbulos¹⁸ un fenómeno conocido como nefropatía por cristales.³⁷ La precipitación de metotrexato puede prevenirse mediante la mejora de la producción de orina y la alcalinización a un pH superior a 7.5. Además, la administración de leucovorina (ácido folínico), 50 mg 4 veces al día debe comenzar 24 horas después de la administración de metotrexato como rescate para reducir la toxicidad orgánica múltiple.¹⁸

3.2.3 Mecanismo de acción

La estructura del metotrexato en la figura 9, se podrá corroborar que se acerca de manera muy cercana a la de los folatos naturales, de no ser por la sustitución clave del grupo amino en la posición C-4 del anillo de pteridina.

Fig. Estructura del metotrexato

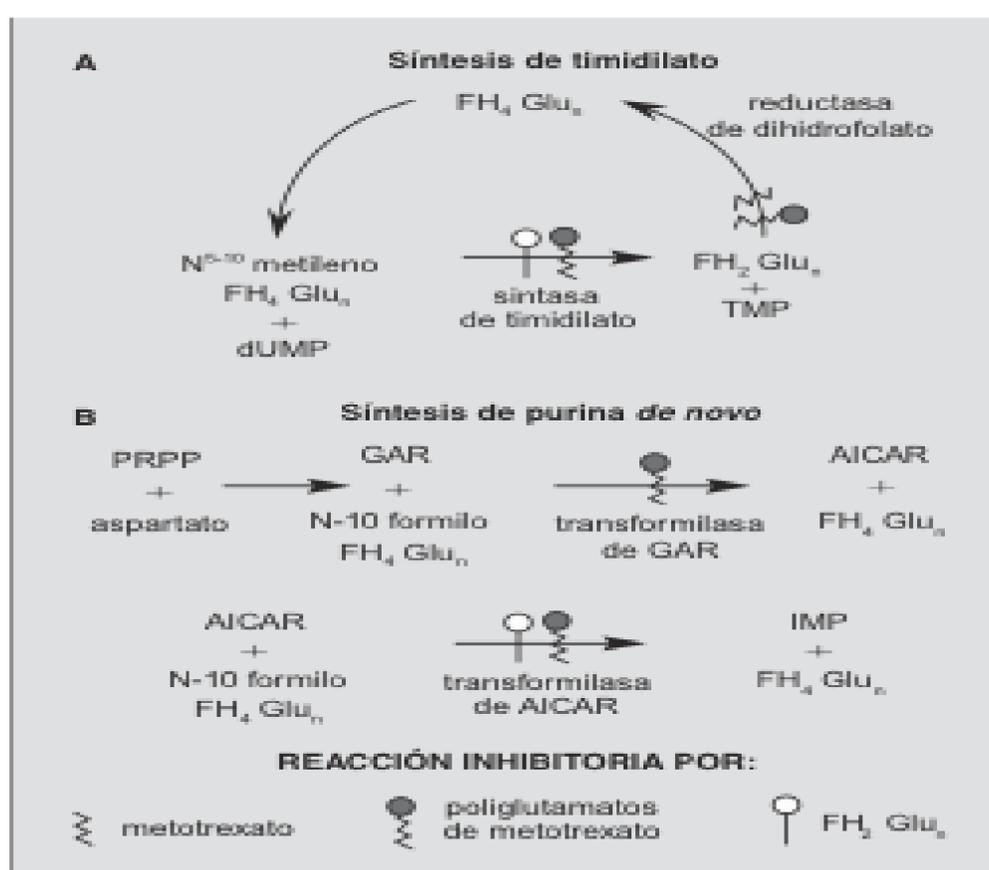


Fuente: Bruce A. Chabner Thomas J. Lynch, Jr. Manual de Oncología .McGrawHill.

Este cambio en la estructura le confiere la capacidad de unirse con extrema afinidad a la reductasa de dihidrofolato, la enzima determinante para mantener un fondo intracelular adecuado de tetrahidrofolatos, requeridos para la síntesis de DNA. Experimentos subsecuentes revelaron que el metotrexato, como los folatos fisiológicos, es convertido en una serie de poliglutamatos de carga alta y cadena larga en el medio intracelular. Estos metabolitos se retienen de manera preferencial dentro de la célula, donde inhiben con gran afinidad otras enzimas dependientes de folatos como la sintasa de timidilato (TS cuyo blanco es el mismo del tiouracilo) y dos enzimas iniciales en la biosíntesis de las purinas (figura 10). Los efectos acumulativos de la inhibición de múltiples sitios enzimáticos llevan al agotamiento de los folatos intracelulares y al bloqueo directo de la biosíntesis de las purinas y las pirimidinas.

Debido a su fuerte electronegatividad a pH fisiológico, el metotrexato original cruza las membranas celulares con lentitud y, como los folatos fisiológicos, requiere transporte activo intracelular por medio del transportador de folatos reducido. En células selectas como las del coriocarcinoma, un segundo transportador, la proteína de unión de folatos, se encarga del transporte del metotrexato y puede convertirse en el transportador preferencial. Debido a sus múltiples cargas negativas, los poliglutamatos son retenidos de lado interno de las células normales y tumorales y extienden la duración de acción del fármaco.

Fig. 10 Múltiples sitios de acción inhibitoria del metotrexato



Fuente: Bruce A. Chabner Thomas J. Lynch, Jr. Manual de Oncología .McGrawHill.

3.3 Ifosfamida

3.3.1 Farmacología clínica

La ifosfamida es un análogo de la ciclofosfamida, se activa por hidroxilación anular hepática, el compuesto original, ifosfamida, tiene una semivida de eliminación en plasma de 15h aproximadamente después de dosis de 3.8 a 5g/m² y una semivida más corta en dosis más bajas, aunque su farmacocinética es muy diferente de un paciente a otro debido a los índices variables de metabolismo hepático.⁵¹

3.3.2 Vías de excreción

Aunque la principal vía de eliminación de ciclofosfamida es su metabolización en los microsomas hepáticos, existen otras vías de eliminación secundarias como son la eliminación renal o biliar. Así, en pacientes que reciben ciclofosfamida marcada con isótopos radiactivos, se ha obtenido una recuperación en orina del 70% de la actividad radiactiva administrada, 1.8% en heces y 1.2% en aire espirado. De la actividad radiactiva recuperada en orina, una

pequeña parte corresponde con la excreción del fármaco inalterado que, aproximadamente, supone el 10% de la dosis administrada. No obstante, la mayor parte de ciclofosfamida excretada por la orina está en forma de metabolitos inactivos, de los cuales la carboxifosfamida es el más abundante. La excreción urinaria de ciclofosfamida aumenta tras la exposición al fármaco como consecuencia de una menor reabsorción a nivel tubular.⁸⁰

3.3.3 Toxicidad clínica

La ifosfamida es bien conocida por causar lesión tubular proximal y FS, así como la diabetes insípida nefrogénica (NDI) y con menor frecuencia, insuficiencia renal aguda. El metabolito cloracetaldeide se cree que causa daño tubular.²⁷ En la población general, la nefrotoxicidad clínicamente significativa por ifosfamida puede presentarse en un 30% de los pacientes, mientras que la toxicidad tubular subclínica puede detectarse en el 100% de quienes reciben este medicamento.³⁷ La incidencia de nefrotoxicidad por ifosfamida ha sido estimado por varios autores que van desde 1.4% a 60% .⁴²

3.3.4 Mecanismo de acción

La ifosfamida ejerce su efecto antineoplásico solo cuando es hidroxilado a su metabolito activo alquilado, isfosfamida mustard y acroleína. La acroleína es la responsable de la cistitis hemorrágica y la introducción de MESNA (Sodio 2-mercaptoetanesulfonato), un tiol uroprotector puede eliminar la urotoxicidad. Los mecanismos fisiopatológicos de la toxicidad por ifosfamida no están bien dilucidados. Se ha propuesto una depleción de ATP por unión de sus metabolitos tóxicos al DNA mitocondrial o el bloqueo de la regeneración celular por la unión de los mismos con el ADN nuclear. La reducción de la producción de ATP conlleva a alteración en la función de la Na-K ATPasa la cual es indispensable para mantener el gradiente de sodio a través del epitelio tubular proximal y explica en parte la pérdida renal de otros solutos.³⁷

CAPITULO IV

“La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable.

Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio”.

Gregorio Marañón

4. PRUEBAS DE LABORATORIO EN ENFERMEDADES RENALES

Las pruebas de función renal hacen parte del equipo de herramientas con las que cuenta el clínico para establecer su criterio diagnóstico no solo en los casos de enfermedad sino igualmente para descartar la probabilidad de presencia de patologías en otros órganos como el hígado o caracterizar problemas de índole metabólico como los desbalances ácido – base o para control.

4.1 Pruebas de la función glomerular

Los glomérulos funcionan como filtros de sangre, su actividad depende del ritmo de perfusión, número de glomérulos y capacidad filtrante. Cuando una enfermedad renal de cualquier etiología progresa, nefronas enteras se pierden. Estrategias alternativas para estimar la función glomerular incluyen medir la aclaramiento plasmático de fármacos o productos químicos habitualmente retirados por la filtración. Los valores de referencia para TFG están en torno a 125 a 150 ml/min en hombres y ligeramente inferior en mujeres.³⁶

4.2 Niveles de productos de desecho plasmático

4.2.1 Creatinina

Es un producto de desecho de la creatina muscular. La tasa de su producción se relaciona con la masa muscular, actividad muscular y la ingesta de creatina en la carne, estas variantes afectan los niveles plasmáticos de creatinina. La producción de creatinina está incrementada en sepsis, traumatismo, cirugías mayores, pero disminuye al aumentar la edad, con la atrofia muscular de cualquier causa, en enfermedad hepática, hipertiroidismo, síndrome de Cushing o al tomar corticoides.³⁶

4.2.3 Urea

La urea es el producto final del metabolismo proteico. Es sintetizada por el hígado, pasa al torrente sanguíneo y se excreta por el riñón, toda lesión renal que perturbe la función excretora, se refleja en un aumento de la urea sanguínea.³⁹

4.3 Pruebas urinarias para determinar permeabilidad glomerular

El examen de orina rutinario es el punto de partida para el estudio de pacientes con enfermedad renal y es una prueba obligatoria en el seguimiento clínico de los procesos patológicos renales.¹⁹

Una técnica de recolección adecuada es el primer paso para que el resultado del análisis de orina sea preciso. La primera micción de la mañana es más concentrada, es la muestra de elección, antes de la recolección, se deben lavar cuidadosamente los genitales, el primer chorro de orina se elimina y se recolecta el chorro medio en un recipiente estéril.²⁵

Uno de los primeros signos de deterioro de la función glomerular es la incapacidad para retener proteínas. La mayor barrera para su filtración son los glucosaminoglucanos de la membrana basal y las proyecciones podales de las células epiteliales. La proteína que se pierde más tempranamente es la Albúmina.³⁶

Un grave daño glomerular conlleva a una mayor pérdida de proteínas. La pérdida de 3 o 4g de proteínas al día sobrepasa la capacidad sintética del hígado, lo que lleva al desarrollo de un síndrome nefrótico.³⁶ La proteinuria es el predictor más fuerte de riesgo renal, enfermedad renal progresiva y en etapa renal terminal. La identificación y cuantificación de la proteinuria es esencial para identificar a pacientes con alto riesgo de progresión hacia una etapa de enfermedad renal terminal. La albuminuria se mide generalmente en pacientes con diabetes pero también se recomienda en pacientes con enfermedad renal no diabética.³⁵

4.4 Pruebas de función tubular

La función de los túbulos renales es mantener la homeostasis. Entre las sustancias reabsorbidas por el túbulo y medidas habitualmente en la orina están: glucosa, electrolitos y agua.³⁶

4.5 Fracción excreción de sodio

Los túbulos son responsables de mantener el volumen del plasma y la osmolalidad, bajo la influencia de hormonas como ADH y aldosterona. Una forma de interpretar el manejo tubular de sodio es usar la fracción de excreción de sodio (FENa) calcula al insertar valores tanto de orina como de suero en la ecuación. El FENa es más útil para la evaluación de trastornos electrolíticos y oliguria[□]. Si el descenso del volumen urinario se debe a deshidratación se esperaría que el FENa estuviera por debajo del 1% debido a la aldosterona. Con el daño tubular, la máxima reabsorción de Na no podría producirse por lo que el FENa sería mayor del 1% y a menudo por encima.³⁶

$$\text{FENA} = \text{SCr} * \text{Una} / \text{SNa} * \text{UCr} * 100 = \%$$

SCr: Creatinina en suero.

Una: Sodio en orina.

SNa: Sodio en suero.

UCr: Creatinina en orina.

100: Factor de conversión.

Tabla 8. Valores clínicos patológicos del FENA.

FENA	Pre-renal	Intrínica	Post-renal
	< 1%	> 1%	> 4%

Fuente: Tomado de Search MDCalc

4.6 Evaluación del estado de hidratación

Los cambios en el estado de hidratación son reflejo de cambios en el líquido extracelular e intracelular en un individuo. Los cambios en el peso a menudo reflejan cambios en el contenido de agua y el estado de hidratación, así como cambios volumétricos.³⁹

4.6.1 Electrolitos

Están representados por los cationes, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ que suman en su totalidad los mismos miliequivalentes que los aniones Cl⁻. En la práctica el de mayor utilidad clínica es el Na⁺ pues su concentración indica el grado de hidratación del organismo.³⁹

CAPITULO V

“Ciencia es el arte de crear ilusiones convenientes, que el necio acepta o disputa, pero de cuyo ingenio goza el estudioso, sin cegarse ante el hecho de que tales ilusiones son otros tantos velos para ocultar las profundas tinieblas de lo insondable”.

Carl Gustav Jung

5. CYSTATIN C

Las deficiencias de las estimaciones de creatinina y la TFG basada en la creatinina han llevado a la búsqueda de marcadores alternativos de la TFG. Cystatin C sérica ha demostrado ser un marcador más sensible de la tasa de filtración glomerular que la creatinina sérica.²⁰

En los pacientes afectados de neoplasias sólidas y cáncer hematológicos, la función renal debe ser monitorizada estrictamente para diagnosticar la insuficiencia renal lo antes posible para evitar el acúmulo de los agentes quimioterapéuticos y sus metabolitos. Por ello estudios demuestran que la Cystatin C es mejor marcador de función renal que la creatinina en pacientes neoplásicos y que no se afecta por la progresión tumoral.³⁴

La Cystatin C (Cys-C) es una proteína no glicosilada , de bajo peso molecular que contiene 120 aminoácidos. La Cystatin C es continuamente producida por todas las células humanas nucleadas. En estudios recientes la Cystatin C fue evaluada independientemente de la edad, índice de masa muscular.³⁰ Es el producto de un gen de mantenimiento, localizado en el cromosoma 20, lo cual explica su síntesis de forma constante en todas las células nucleadas del organismo y su amplia distribución tisular.³⁴ Es considerada potencialmente como alternativa a la creatinina sérica para estimar la TFG. En estudios se ha demostrado de forma consistente ser un mejor marcador que la creatinina y TFG se podría utilizar como prueba confirmatoria para un pronóstico en pacientes con enfermedad renal crónica.³¹ SCr es el marcador común mundial usado para estimar la TFG, pero este es un test controversial por que la producción de creatinina varía con la edad, sexo, raza estado del anabolismo y catabolismo de los pacientes.³²

Herget-Rosenthal determinó que la Cystatin C en suero se detecta en falla renal aguda 1.5 días antes que la creatinina en suero de acuerdo a los criterios RIFLE (R riesgo, I lesión , F falla) y sugiere que la Cystatin C puede ser un marcador válido en etapas tempranas o tardías de IRA.³³ La explicación a esta anticipación diagnóstica se halla en las características fisiológicas de la Cystatin C: una vida media más corta que la creatinina y una menor distribución a nivel corporal.³⁴ Sin embargo la implicación del túbulo contorneado proximal en el proceso de reabsorción sugiere que la medición de la Cystatin C proporcionaría información sobre la función tubular . El interés por la Cystatin C es relativamente reciente. Las concentraciones son significativamente mayores en pacientes con enfermedad tubular en comparación con aquellos con enfermedad glomerular o controles normales, lo que sugiere que la medición de la Cystatin C podría permitir la detección de disfunción tubular en presencia de las nefropatías puros y mixtos .³³

Estudios recientes han demostrado que en los pacientes críticos, la Cystatin C sérica, además de marcador precoz de insuficiencia renal aguda, también es un predictor de mortalidad, independientemente de la función renal dada por creatinina sérica.³⁴

CAPITULO VI

“La ciencia es como la tierra: sólo puede poseerse una pequeña parte”.

(Isaac Newton)

6. METODOLOGÍA

La presente investigación se trata de un estudio prospectivo de una corte de pacientes adultos con patologías neoplásicas que ingresaron al Hospital Oncológico SOLCA-Loja durante el periodo Julio – Diciembre de 2012. Se incluyeron un total de 120 muestras biológicas tanto de sangre como de orina de los que se excluyeron 20, en vista de que no se ajustaban a los criterios de inclusión (tabla 9) de igual forma se planteó un calendario de toma de muestras (tabla 10). Se les realizó pruebas de función renal, haciendo énfasis en el Cystatin C como prueba élite. Se tomaron en consideración los valores referenciales establecidos por Roche.(tabla 11)

Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS			
INCLUSIÓN		EXCLUSIÓN	
Sexo : M-F			
Edad : Adultos (18-70 años)		Edad menor a 18 y mayores de 70 años	
Historia clínica Hospital SOLCA		Patología renal preexistente	
Pacientes que reciban quimioterapia que incluya	Cisplatino y sus derivados	Pacientes que reciban otros fármacos anti-neoplásicos	
	Metotrexato		
	Ifosfamida		
Estudios de imagen negativos para alteraciones estructurales renales.		Obstrucción renal según estudios de imagen.	
Pacientes hipertensos y/o diabéticos bien controlados.		Pacientes hipertensos y/o diabéticos descompensados	
Pacientes con función renal dado por :	creatinina < a 1.2mg/dl	Pacientes con función renal dado por :	creatinina > a 1.2mg/dl
			Albuminuria positiva
	Albuminuria negativa		
Haber recibido como máximo dos ciclos de quimioterapia previos a la randomización		Haber recibido más de dos quimioterapias previas a la randomización	

Fuente : el autor

Tabla 10. Cronograma de exámenes a solicitar

EXAMENES A SOLICITAR					
SANGRE		INICIO DE ESTUDIO	TODOS LOS CICLOS DE QT	MITAD DEL TRATAMIENTO DE QT	TERMINO DEL CICLO DE QT
Urea		X	X	X	X
Creatinina		X	X	X	X
Cystatin C		X	X	X	X
Electrolitos Na- K-Cl		X	X	X	X
ORINA					
FENa			X		
Creatinina			X		
Albuminuria			X		
Proteinuria	Muestra simple		X		
	24 Horas	X		X	X

Electrolitos Na-K-Cl		X		
----------------------	--	---	--	--

Fuente: el autor

Tabla 11. Valores de referencia ROCHE

TEST		VALOR REFERENCIAL	UNIDADES
Cystatin C		0.4- 1.08	mg / L
FENA		< a 1	%
Urea		40 - 50	mg/dl
Creatinina	Suero	0 – 1.2	mg/dl
	Orina	28 - 217	mg/dl
Proteinas Orina	Simple	< a 150	mg/L
	24 horas	< a 140	mg/L
Albúmina Orina	Simple	< a 20	mg/L
	24 horas	< a 20	mg/L
Electrolitos Orina	Na	263	meq/L
	K	18.3	meq/L
	Cl	118	meq/L
Electrolitos Suero	Na	135 – 155	meq/L
	K	3.4 – 5.3	meq/L
	Cl	96 – 112	meq/L

Fuente: el autor

6.1 Equipos

6.1.1 Analizador de electrolitos (Eletrolyte Analyzer 9180 Roche)

Para la determinación de las diferentes magnitudes de medición, en el analizador de electrolitos 9180 se emplea un procedimiento basado en los fundamentos de las mediciones mediante electrodos con selectividad iónica.

En el analizador de electrolitos 9180 se emplean seis electrodos diferentes: de sodio, potasio, cloruro, calcio y litio ionizados, y un electrodo de referencia. Los distintos electrodos tienen una membrana selectiva iónicamente que desencadena una determinada reacción con los iones correspondientes contenidos en la muestra que se quiere medir. Dicha membrana es un intercambiador de iones, que reacciona a las cargas eléctricas del ión, causando una diferencia del potencial (voltaje) que se establece entre la capa de contacto entre la muestra y la membrana del electrodo.³⁸

La cadena galvánica de medición que se encuentra dentro del electrodo determina la diferencia entre los valores de potencial a ambos lados de la membrana. La cadena galvánica está cerrada a un lado de la membrana por la muestra con el electrodo de referencia, el electrolito de referencia y la "terminal abierta". La membrana, el electrolito interno y al otro lado del electrodo interno.³⁸

Las diferentes concentraciones iónicas del electrolito interno y de la muestra hacen que se forme un potencial electro-químico en la membrana del electrodo activo. Dicho potencial es transmitido por un electrodo interno con gran capacidad de conducción hasta un amplificador previo. El electrodo de referencia tiene toma a tierra y está conectado a una segunda terminal del mismo amplificador previo.³⁸

6.1.2 Muestra de sangre

Para la toma de muestras se utilizó tubos al vacío tapa roja ya que se trabaja con suero sanguíneo (sin aditivos) con un volumen de aproximadamente 3 a 6ml, durante la toma de muestras se consideró: 1) evitar la

hemólisis de la muestra 2) el tiempo transcurrido desde la toma de muestra, transporte y el procesamiento no sea mayor a 1h. La muestra se centrifuga una vez iniciada la coagulación espontánea, de esta forma se separan los componentes sólidos celulares y la fibrina del suero acuoso.

6.1.3 Muestra de orina

Para el análisis electrolítico en orina se trabajó con muestras espontáneas previo a la toma de la muestra el paciente debe realizarse un aseo genital, eliminar el primer chorro de orina sin cortar la micción, luego de ello se recolecta el segundo chorro de orina en frascos estériles. Antes de procesar la orina, la muestra debe diluirse con diluyente de orina en la proporción de 1 parte de orina a dos partes de diluyente (1mL de orina y 2mL de diluyente de orina). Mezcle bien la muestra y proceda a analizar en la modalidad para orina.

Si en lugar de los resultados numéricos de K⁺ en muestras de orina, aparecen ↑↑↑↑ significa que el valor de la muestra está por encima de 60 mmol/L y por tanto fuera de los límites de medición del analizador. En este caso la muestra debe repetirse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

- 1.Registre el valor de Na⁺ (al igual que de Cl⁻ si éste parámetro está activado) de la primera muestra de orina.
- 2.Volver a diluir la muestra diluida de orina (ya diluida en relación exacta orina- diluyente 1:2) con agua destilada en la relación 1:1 (1 mL de orina diluida y 1 mL de agua destilada).
- 3.Mezclar bien la muestra.
- 4.Efectuar una segunda medición de la orina con la muestra de orina diluida por dos veces.
- 5.Ignore el valor de Na⁺ (al igual que de Cl⁻ si éste parámetro está activado).
- 6.Multiplique el valor de K⁺ por 2 y regístrelo.

6.2 Analizador cobas c 311

El analizador Roche/Hitachi cobas c 311 es un sistema automático controlado por software para el análisis de química clínica. Esta concebido para determinaciones in Vitro tanto cuantitativas como cualitativas usando una gran variedad de test para análisis.

El analizador cobas c 311:

1. lleva a cabo ensayos fotométricos y mediciones de electrodos ion selectivos.
2. Usa tipos de muestras de suero, plasma, orina, LCF y sobrenadante.

La unidad fotométrica aporta al analizador un método fotométrico flexible para el ensayo in vitro en una amplia gama de analitos. El analizador cobas c 311 esta compuesto por :

1. Sistema de muestreo : esta compuesto por un disco de muestras , un pipeteador , una jeringa de muestras y una estación de lavado para el enjuagado interno y externo de la pipeta de muestra.
2. Sistema de reactivos : esta compuesto por un compartimento refrigerado de reactivos que consta de dos anillos de almacenamiento para packs cobas c y un sistema de pipeteo de reactivos. .
3. Sistema de disco de reacción : esta compuesto por un disco de reacción, sumergido en un baño de reacción, una unidad de agitación ultrasónica, una unidad de medición fotométrica y una unidad de lavado de cubetas de reacción para limpiar las cubetas interno y externo de la pipeta de reactivos.⁴⁰

6.2.1 Muestra sangre

Se trabaja con suero sanguíneo para verificar el protocolo remitirse al apartado 6.1.2.

6.2.2 Muestra orina 24 horas

Para el análisis en orina de 24h el paciente debe recoger la orina que elimine durante un periodo de 24h en un recipiente estéril, durante ese tiempo la muestra debe mantenerse en refrigeración una vez realizado el procedimiento la misma debe remitirse al laboratorio en un periodo no mayor de 30 min.

6.3 Análisis estadístico

Para la comparación de las pruebas diagnosticas Cystatin C y Creatinina se realizaron curvas ROC mediante la utilización del software Medcalc, por medio de estas curvas se obtiene un valor denominado área bajo la curva (AUC), el cual nos permite la elección del test diagnóstico que tiene mayor valor clínico en el diagnóstico del paciente. Por esto, en el ámbito clínico las curvas ROC también se denominan curvas de rendimiento diagnóstico.⁸³

CAPITULO VII

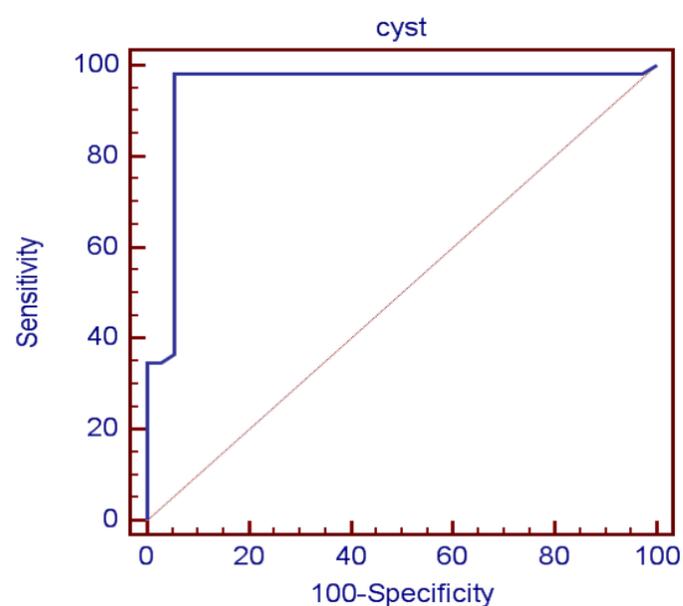
“Si poca ciencia es peligrosa, ¿dónde está el hombre que tenga la suficiente para estar fuera de peligro? (Es delicioso dar con alguien que acepte las pequeñas ironías como expresiones de la mayor seriedad”.

Aldous Huxley

7. RESULTADOS Y DISCUSION

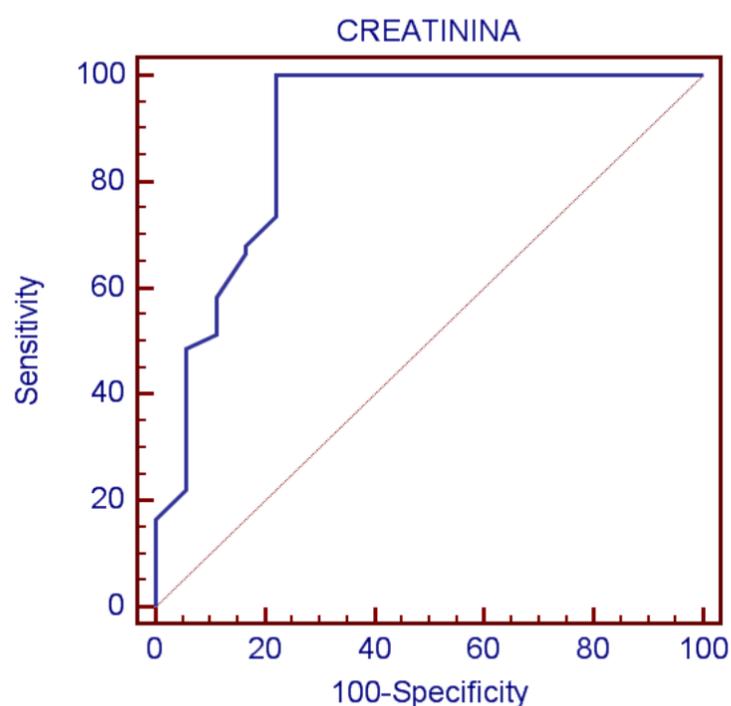
Se utilizaron 100 muestras biológicas tanto de orina como de sangre para evaluar la nefrotoxicidad de las drogas antineoplásicas a los pacientes que ingresaron al Hospital Oncológico SOLCA-Loja mediante pruebas de laboratorio, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión como el cronograma establecido de toma de muestras. (tabla 9 y 10)

Grafico 1 Curvas Roc: Comparacion del AUC entre Cystatin C y Creatinina.



Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,947
Standard Error ^a	0,0302
95% Confidence interval ^b	0,878 to 0,983
z statistic	14,804
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001



Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,890
Standard Error ^a	0,0554
95% Confidence interval ^b	0,807 to 0,947
z statistic	7,049
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

Fuente : el autor

Los resultados de este estudio (graf.1) indican los valores del área bajo la curva 0,947 y 0,890 que corresponden a los valores de Cystatin C y Creatinina respectivamente. Los biomarcadores actualmente disponibles como la creatinina sérica, sólo detectan IRA varios días después del inicio de la lesión, ya que se necesitan cambios del 50% en la función renal para encontrar niveles elevados.⁵² Estudios previos han demostrado que la Cystatin C es un marcador superior a la creatinina para la detección temprana de cambios mínimos en la tasa de filtración glomerular.⁵³ En los pacientes afectados de neoplasias sólidas y cáncer hematológico, la función renal debe monitorizarse estrechamente para reconocer la insuficiencia renal lo antes posible de cara a evitar el acumulo de los agentes quimioterápicos y sus metabolitos.

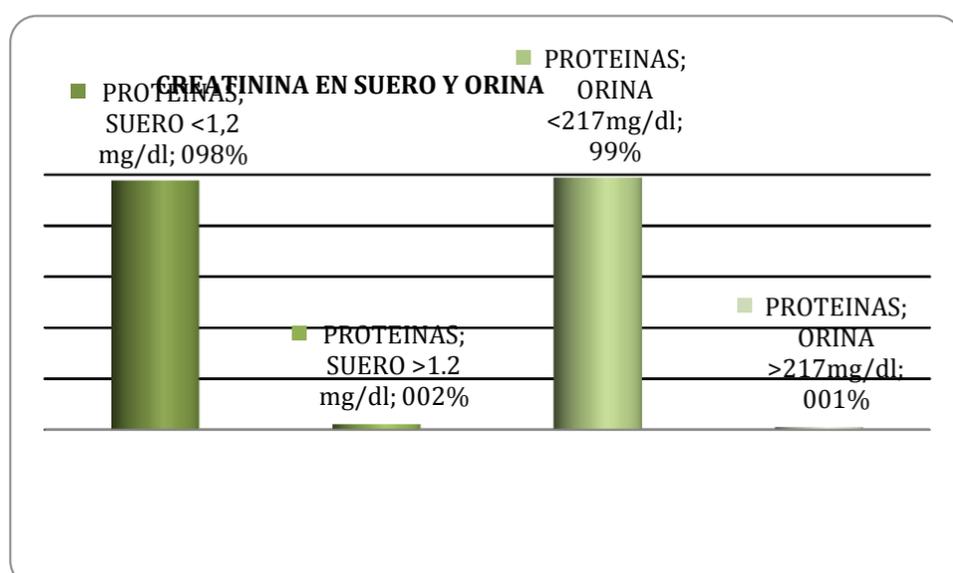
De acuerdo al grafico 1 y considerando que un área bajo la curva menor de 0.7 indica muy baja exactitud, mientras que los valores comprendidos entre 0.7 y 0.9 suelen ser útiles para la mayoría de los propósitos y un valor mayor de 0.9 indica exactitud elevada,⁸² con lo expuesto puedo decir que la Cystatin C como test de la función renal

es más sensible y por ende tiene mayor valor clínico que la creatinina para la valoración de la función renal, lo cual se corrobora con lo descrito por María Fernández (2011) en donde menciona que la Cystatina C es una prueba excelente frente a la creatinina para la determinación precoz del daño renal, sin embargo se han descrito concentraciones elevadas de Cystatin C en pacientes con hipertiroidismo y disminuidas en pacientes con hipotiroidismo, respecto al estado eutiroides, a la inversa de lo que sucede con la creatinina.⁵⁴ Tomando en consideración que los pacientes con cáncer presentan una disminución de la ingesta proteica y una pérdida de la masa muscular que pueden provocar una concentración sérica de creatinina dentro del rango normal a pesar de la disminución de la función renal. La Cystatin C es capaz de detectar el fracaso renal agudo más precozmente que la Creatinina, puesto que no se ve influenciada por ingesta de proteínas ni por el índice de masa muscular y su concentración sérica se eleva entre 36 y 48 horas antes de que lo haga la concentración de creatinina sérica.⁵⁵

Hay estudios que demuestran que la Cystatina C sérica es mejor marcador de función renal que la creatinina sérica en pacientes neoplásicos y que no se afecta por la progresión tumoral (presencia o no de metástasis) ni por las distintas estrategias quimioterápicas usadas.⁵⁶ La Cystatina C sérica, además de marcador precoz de insuficiencia renal aguda,⁵⁷ también es un predictor de mortalidad, independientemente de la función renal medida por creatinina sérica.⁵⁸ Por lo tanto, la Cystatina C se correlaciona mejor con el nivel de función renal que la creatinina y con el nivel de diuresis, y podría ser útil en la monitorización de los pacientes sometidos a terapias antineoplásicas.⁶⁰

La gráfica 2 indica que 97.77%, 2.23% y 99%, 1.11% de los pacientes presentan una depuración de creatinina < a 1.2mg/dl y > a 1.2mg/dl en suero y orina respectivamente, con lo expuesto puede determinar que los pacientes no presentan daño renal alguno ya que se encuentran dentro de los valores referenciales,⁴⁰ sin embargo dicho resultado se contrasta con lo obtenido en la graf.1 en la cual Cystatina C resultó tener un mayor valor predictivo de daño renal con AUC 0,947 debido a que reacciona 1.5 días antes que la creatinina y a que no se ve influenciada por la edad, índice de masa muscular contrariamente a lo que sucede con la creatinina por ende dichos pacientes son propensos a desarrollar cualquier tipo de patología renal en cualquier momento del tratamiento.^{55- 33} Aunque para la correcta interpretación de los resultados hay que tener en cuenta algunos factores que alteran los valores, entre ellas un tipo de sustancias denominadas cromógenos, (acetoacetato, el ácido ascórbico y el piruvato).⁷⁷ La excreción urinaria de creatinina en pacientes con insuficiencia renal es menor de lo esperado para su edad, sexo y peso, esta reducción en la excreción no se debe a una disminución en la formación de creatinina si no a una eliminación extra renal. Este mecanismo de eliminación de creatinina está basado probablemente en su degradación dentro de la luz intestinal por la flora bacteriana, el sudor o las pérdidas fecales, que son insignificantes.⁷⁸

Gráfico 2. Comparación de los valores de creatinina en orina y suero.

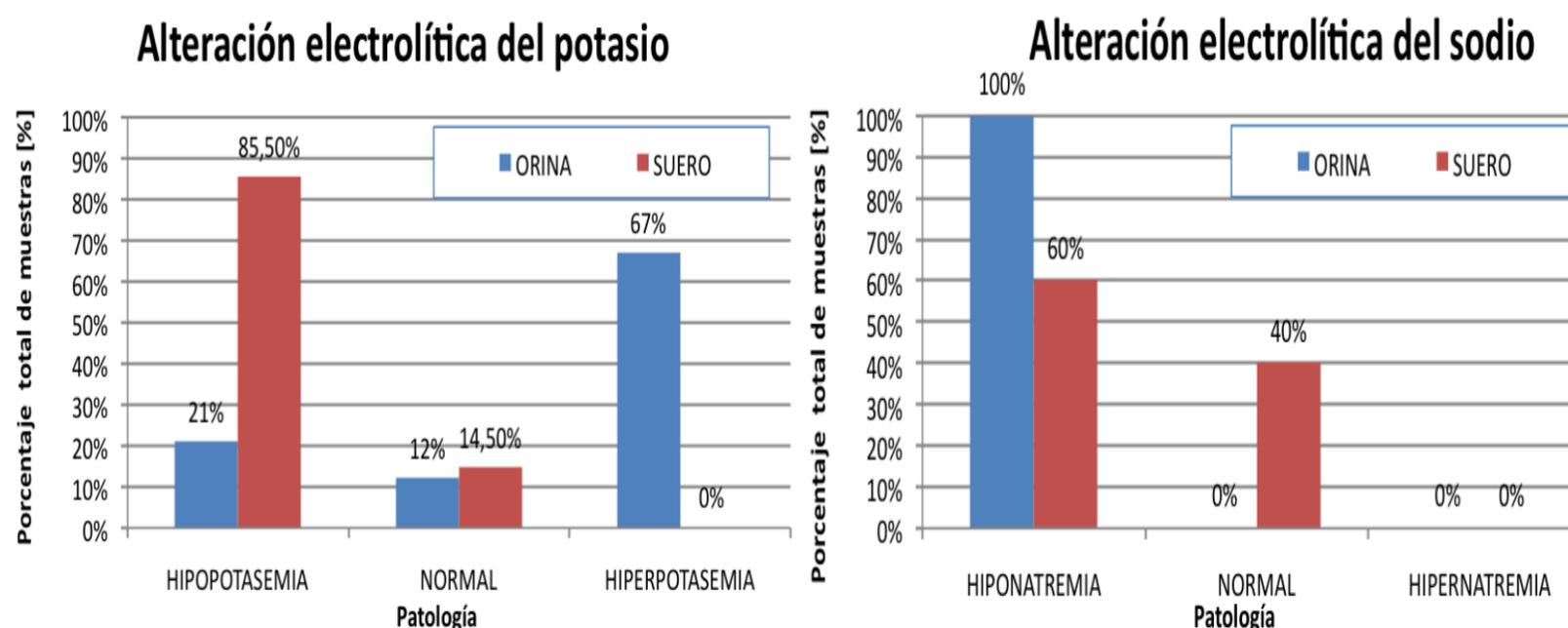


Fuente :el autor

El daño renal agudo es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados,⁷³ particularmente en los críticos, al existir varias definiciones de IRA todas ellas engloban: algunos casos diálisis,

duplicación de Creatinina en el suero o un incremento de al menos un 50% de la creatinina y un periodo prolongado de oliguria,⁷⁴⁻⁷⁵ sin embargo el pronóstico implica un menor incremento de la creatinina en suero en todos los pacientes críticos con cáncer sigue siendo incierto. La valoración renal en la actualidad es más serio en pacientes oncológicos ya que con frecuencia reciben drogas nefrotóxicas que todavía dependen del funcionamiento de los riñones para eliminar las toxinas de la sangre.⁷⁶

Gráfico 3. Comparación porcentual electrolítica en suero como en orina.



Fuente : el autor

El paciente oncológico es complejo y hay que valorar múltiples aspectos relacionados con los efectos producidos directamente por su enfermedad como los secundarios relacionados con el tratamiento médico. Los trastornos electrolíticos como la hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiponatremia pueden presentarse en cualquier momento a lo largo de toda la enfermedad.⁴⁴ En nuestro estudio prospectivo realizado a los pacientes que ingresaron al Hospital SOLCA-Loja mostraron 60% presentan hiponatremia, 85.5% hipopotasemia y 91.1% concentración normal de cloro y 100% hiponatremia, 67% hiperpotasemia y 50% hipercloruremia en suero y orina respectivamente. (graf.3) Cuyos resultados muestran similitud a un estudio prospectivo realizado por Berghmans *et al* 2008 en pacientes oncológicos encontrando una incidencia del 43.7% de Hiponatremia.⁴⁵ Skinner *et al* 2007 y English y colaboradores en 2008 tuvieron igual apreciación pero mencionan además que esta nefrotoxicidad fue más severa a dosis altas.

La hiponatremia en estos pacientes es en la mayoría de casos multifactorial, y puede relacionarse de forma directa con el tumor primario o con las metástasis, o en ocasiones se debe a efectos secundarios de los fármacos usados durante el tratamiento con quimioterapia, al control del dolor o a efectos iatrogénicos, como la hidratación excesiva para evitar la toxicidad.⁴⁶ No sólo se asocia a mayor mortalidad, sino que la hiponatremia también tendría un valor predictivo sobre la respuesta al tratamiento y/o evolución del paciente, como ocurre en otras etiologías como la cirrosis, la insuficiencia cardíaca, infecciones,⁶² la causa más probable de hiponatremia es la secreción inadecuada de ADH en pacientes oncológicos y representa un 30% de todas las causas, El SIADH es el resultado de la producción ectópica de ADH por parte del tumor, por afección neurológica, asociada al tratamiento médico o en respuesta a estímulos potentes como son las náuseas, el dolor o el estrés.⁴⁷

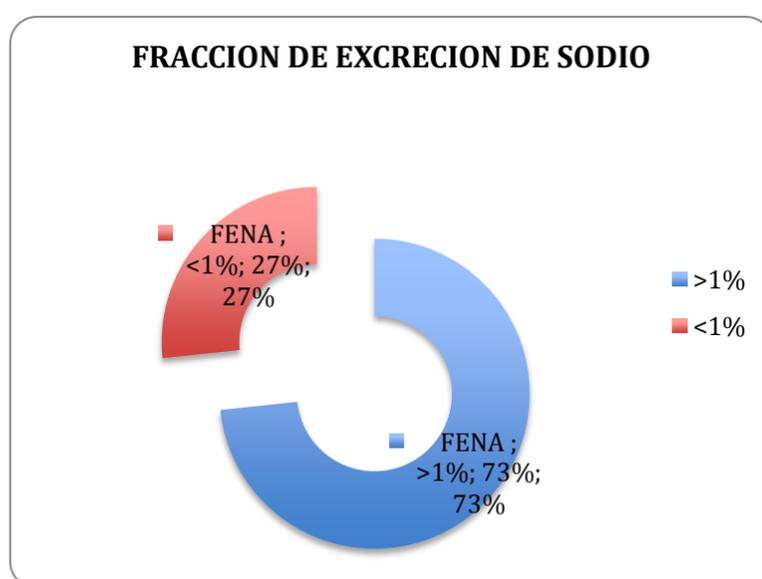
La importancia de la correlación de la hiponatremia asociada al cáncer se destaca en un estudio reciente que analizaba de forma retrospectiva a pacientes con carcinoma pulmonar. La natremia inicial fue mayor de 136 meq/L(56%), menor a 125 meq/L (11%), mostrando una media de supervivencia de 11.2 meses en los pacientes con natremia normal y de 7.1 meses en los que presentaban hiponatremia.⁴⁸

En un estudio retrospectivo realizado en Japón con neoplasia gástrica avanzada en tratamiento con 5-fluorouracilo y cisplatino, se evidenció que la hiponatremia, sobre todo con cifras <125 mmol/l después del inicio de

la quimioterapia, se produjo en el 20% de los pacientes durante las primeras semanas de tratamiento y se asociaba con mayor toxicidad farmacológica y con una peor respuesta clínica.⁶²

La frecuencia de hipopotasemia en pacientes oncológicos obtenida en el presente estudio fue de 85.5%, en la práctica médica la situación más frecuente está relacionada con el empleo de diuréticos de asa o tiazídicos, también en los excesos de mineralocorticoides en que, por efecto de la aldosterona, se disminuye la reabsorción de potasio con la consecuente hipokalemia.⁶¹ La excreción renal de potasio depende, sobre todo, de tres factores: pérdida de sodio y agua por los túbulos colectores distales, acción de la aldosterona y concentración sérica del potasio mismo. Entre las causas más frecuentes de hipopotasemia reportadas están las pérdidas renales y gastrointestinales, hasta en 40% de los casos, particularmente secundarias al tratamiento con diuréticos tiazídicos y pérdidas por diarrea.⁶³

Gráfico 4. Representación de la incidencia de FENa



Fuente : el autor

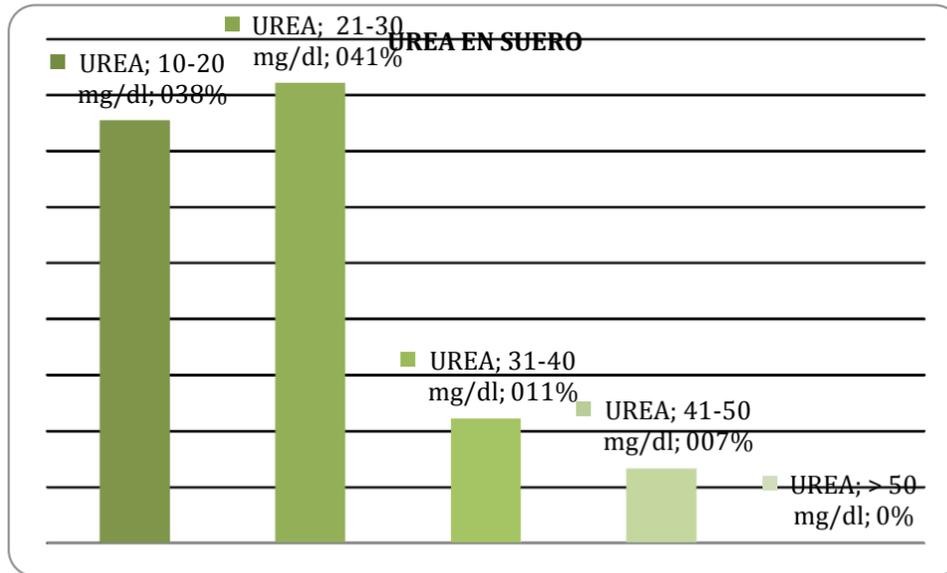
En el gráfico 4 se expone que los pacientes presentan un 73% y 27% de excreción fraccionada de sodio >1% - < 1% respectivamente. Haciendo una valoración clínica con lo expuesto en los gráficos 3 y 4 es lógico que exista una mayor excreción de sodio dando como evidencia un daño a nivel tubular ya que el mismo es reabsorbido a este nivel a través de la estimulación de la bomba ATPasa de sodio y potasio la cual es activada por la aldosterona²² y un ligero daño prerenal debido a un posible aumento de la presión renal elevando la excreción de orina y disminuyendo la carga de sodio dando como evidencia una excreción de sodio <1%.

Estos cuadros clínicos se pudieron haber presentado por un decremento de la hormona aldosterona lo que produce una pérdida de sodio y una retención de potasio en el organismo.²² Al péptido natriurético auricular (PNA) se le atribuye un papel importante en la excreción de sal y agua, el PNA inhibe la secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales y la reabsorción de sodio de los túbulos colectores, la descompensación electrolítica es frecuente en este tipo de pacientes, pero no son graves, pero pueden provocar ototoxicidad y neurotoxicidad o agravar la nefrotoxicidad.⁵⁰

Las determinaciones de urea y creatinina en suero son dos de los estudios más solicitados para detectar la capacidad del riñón para excretar desechos metabólicos, cuya interpretación de los valores exige el conocimiento de la ingestión de proteínas exógenas y de líquidos y las condiciones que pueden incrementar la producción endógena, aunque las determinaciones de urea es mucho menos específica que la creatinina sérica.⁷¹ En la gráfica 5 se expone que los pacientes presentaron 37.77%, 41.11%, 11.11%, 6.66% y 0% presentaron una depuración de urea 10-20mg/dl, 21-30mg/dl, 31-40mg/dl, 41-50mg/dl y > 50mg/dl respectivamente. Dichos valores reflejan que los pacientes que han depurado una urea comprendida entre 41-50mg/dl no presentan patología alguna, dicho valor de acuerdo a literatura tiene escaso significado clínico sin embargo puede ser un signo de un pronóstico favorable, debido a que puede indicar una función renal normal con una excreción adecuada.⁷² Los valores que están por

debajo del valor referencial muy probablemente se presentaron por una dieta baja de proteína, por un exceso de hidratación o por falla hepática en vista de que el hígado es el encargado de descomponer las proteínas por lo tanto está estrechamente relacionado con la producción de urea.⁷⁰ Por otro lado un incremento de la concentración de urea se produce cuando en la función renal, específicamente el IFG, está disminuido en un 40 o 60 %.⁴⁰

Gráfico 5. Valores de Urea .

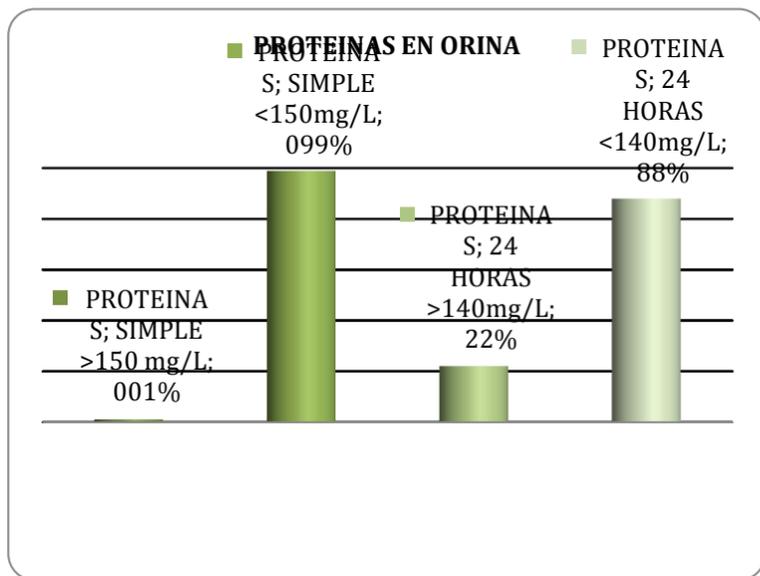


Fuente: el autor

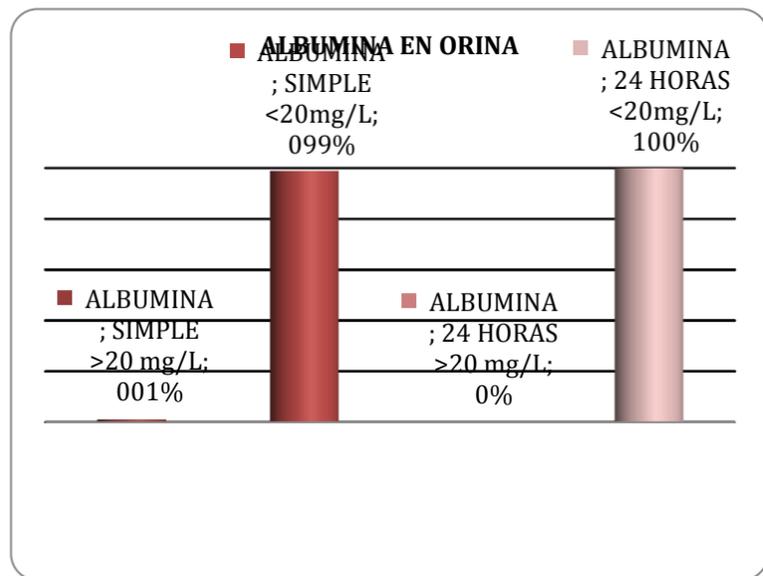
Las características de la orina, determinadas en su paso por toda la vía urinaria, pueden revelar datos orientativos de la patología nefrourinaria. El estudio cualitativo de una muestra única de orina (10-15 ml) es de gran utilidad en el estudio inicial de la enfermedad renal, con las ventajas de la inmediatez del resultado, el bajo costo y no ser invasivo. Sin embargo, la eficiencia de este análisis depende de varios factores⁶⁴ (experiencia del observador al microscopio del sedimento urinario y a la adecuada recogida, procesamiento e interpretación de los resultados obtenidos).

Gráfico 6 A. Comparación en porcentaje de proteínas en orina espontáneo como 24 horas .B comparación en porcentaje de albúmina de orina espontánea y 24 horas.

A.



B.



Fuente : el autor

En el gráfico 6 A. describe las proteínas presentes tanto en muestra simple y de 24 horas: 1.20% >150 mg/d – 98.8 <150 mg/d y 22% > 140mg/d – 88% <140mg/d y gráfico 6 B. 1.11% >20 mg/L - 98.8% < 20mg/L y 0% >20 mg/L – 100% < 20mg/L de Albúmina respectivamente. Los valores observados en la gráfica 6 A-B muestran que no existe valores que implique patología glomerular, sin embargo una proteinuria con valores menores se debe considerar patologías tubulointersticiales y vasculares como la nefritis intersticial, la nefropatía por reflujo, riñón poliquístico,⁸⁴ este cuadro clínico se presenta en orinas diluidas y cuando las proteínas distintas de la albúmina se hallan presentes en concentraciones ligeramente elevadas,⁶⁷ además otros factores como el ejercicio físico muy

intenso, la existencia de infección urinaria, menstruación, presencia de insuficiencia cardíaca, enfermedades agudas, periodos de descompensación hiperglucémica importante, algunos procesos urológicos y algunos fármacos, pueden producir falsos resultados.⁶⁹ No obstante la importancia de la proteinuria es intentar diferenciar el grado de la lesión de la membrana basal y la gravedad de la nefropatía por el tamaño de las proteínas que atraviesan, es decir a mayor tamaño mayor será el daño de la membrana basal que permite el paso.⁶⁸

CAPITULO VIII

“El aspecto más triste de la vida actual es que la ciencia
gana en conocimiento más rápidamente que
la sociedad en sabiduría”.

Isaac Asimov

8 . CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

8.1 Conclusiones

1. La Cystatin C es un mejor indicador precoz y posee mayor valor clínico como marcador de la función renal obteniendo un área bajo la curva de 0.947 frente a la Creatinina con una área bajo la curva de 0.890 .
2. Los pacientes presentan una descompensación electrolítica: Hiponatremia 60% e Hipopotasemia 85% debido a diversos factores como tipo de patología, el tiempo y el tipo de tratamiento .
3. Los pacientes presentan excreción de sodio >1% debido a alteraciones a nivel tubular debido al tipo de tratamiento sometido el paciente.

8.2 Recomendaciones

1. Aunque nuestra investigación es un estudio corto nos permite recomendar la implementación de esta prueba como rutina para el diagnóstico de falla renal, consideramos que es una herramienta útil para predecir de manera más temprana esta entidad y así instaurar la terapia más apropiada, ya que el mayor reto consiste en plantear protocolos de intervención que permitan detener la cascada fisiopatológica de la lesión renal una vez identificada.
2. Implementar protocolos con relación al manejo de líquidos y electrolitos que permitan un adecuado control electrolítico del paciente oncológico.
3. Implementar en el protocolo de monitorización de la homeostasia de Líquidos el FENa.

CAPITULO IX

“Esta vida da pocas explicaciones. Por eso necesitamos algo a
lo que agarrarnos por encima de nosotros.
Hay que creer en Dios para levantarse cada mañana”.

Sofia Loren

9 . BIBLIOGRAFIA.

1. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Available at <http://www.sicas>
2. Hartmann, J.; Fels, L.; Knop, S.; Stolt, H.; Kanz, L.; Bokemeyer, C. 2000 A randomized trial comparing the nephrotoxicity of cisplatin/ifosfamide-based combination chemotherapy with or without amifostine in patients with solid tumors. *Invest. New Drugs* 18, 281—289.
3. Hartmann, J.; Lipp, H. 2003. Toxicity of platinum compounds. *Expert Opin. Pharmacother.* 4, 889—901.
4. Sastry, J.; Kellie, S.J. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005, 22, 441—445.
5. Arany, I.; Safirstein, R. 2003. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin. Nephrol.* 23, 460—464. 5.
6. Dechant K, Brodgen R, Pilkington T, Faulds D. Ifosfamide/mesna. A review of its antineoplastic activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cancer. *Drugs* 2000;42:428-67
7. Silva J, Mesler D. Acute renal failure as a result of malignancy. In: *Acute Renal Failure: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, edited by Molitoris B, Finn W, Indianapolis, Harcourt, 2001, pp 312–321
8. Kintzel PE. 2001. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Safety* 24: 19-38.
9. Skinner R, Sharkey I, Pearson A. 2002. Craft AW. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol.* 11:173-90
10. Prasad V, Lewis I, Aparicio S. 2005. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children. *Med Pediatr Oncol.* 27:149-55
11. Rossi R, Godde A, Kleinebrand A. 2000. Concentrating capacity in ifosfamide-induced severe renal dysfunction. *Ren Fail.* 17:551-57
12. Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P. 2011. *Pharmacology*. 7th ed. Churchill Livingstone, United Kingdom.
13. Vilay A, Mueller B, Haines H, Alten J, Askenazi D .2010. Treatment of methotrexate intoxication with various modalities of continuous extracorporeal therapy and glucarpidase. *Pharmacotherapy* 30(1):111
14. Mehmet A, Ismet A. 2012. Natriuretic Peptide Role in determining the chemotherapy-Induced Nephrotoxicity and their value in Follow-Up. *World Nephrol Urol.* 1(1) 16-22.
15. E. Pro. *Anatomía clínica* .2012. 1ª Edición. Editorial Panamericana .
16. Tortora – Derrickson .2008. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 11ª Edición. Editorial Panamericana.
17. Natriuretic Peptides' Role in Determining the Chemotherapy--Induced Nephrotoxicity and Their Value in Follow--Up. *World Journal of Nephrology and urology*.2012.
18. *Acute Kidney Injury in Critically Ill P*. Dominique D. Benoit, MD, PhD^{a,*}, Eric A. Hoste, MD, PhD^b. 2010 ELSEIVIER.
19. Victor Lorenzo Sellares .*Manual de nefrología* . Segunda edición .Editorial Harcourt. 2002.
20. Chronic kidney disease stage in renal transplantation—classification using cystatin C and creatinine-based equations....Christine White¹, Ayub Akbari^{2,3}, Naser Hussain², Laurent Dinh⁴, Guido Filler⁵, Nathalie Lepage⁶ and Greg A. Knoll^{2,3,7}.....*Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 3013–3020 doi:10.1093/ndt/gfm318 Advance Access publication 7 June 2007 .
21. Cystatin C: A novel marker for renal failure Dr.Palanisamy Pasupathya*, Ganesan Dhanalakshmi^b, Babu Shankar Ponnushaa, Athimoolam Ambikaa Department of clinical Biochemistry, K.G.Hospital and Post graduate Medical Institute, Coimbatore-641018,Tamil Nadu,India. bResearch scholar, Bharathiyar university, Coimbatore, Tamil Nadu, India. .
22. Guyton-Hall.2000.*Tratado de Fisiología Médica*. 10⁰ Edición. Editorial McGraw .

23. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 is a key mediator of cisplatin-induced kidney inflammation and injury
Partha Mukhopadhyay a, Béla Horváth a,c, Malek Kechrid a, Galin Tanchian a, Mohanraj Rajesh a,
Amarjit S. Naura b, A. Hamid Boulares b, Pál Pacher a,2011.Elseiver.
24. **Navjotsingh Pabla, and Zheng Dong.** 2012 .Curtailing side effects in chemotherapy: a tale of PKC δ in
cisplatin treatment. Oncotarget.
25. Mundt, Shanahan . Análisis de orina y de los líquidos corporales. Edi. Panamericana . 2^a Edición. 2011
26. Porth , Carol Mattson.2007.Fisiopatología: Salud- enfermedad un enfoque conceptual.7^o Edición.
Editorial Panamericana .
27. Mark A. Pezarella, M, FASN, and Gilbert W. Moeckel, MD,PHD,FASN.2010. Nephrotoxicity fro
Chemotherapeutic Agents: Clinical Manifestations, Pathobiology, and Prevention /Therapy .
28. Vaibhav S, Devasmita C and Ziauddin A. Rev.2009.Nephrol. Chemotherapy-associated renal
dysfunction.
29. Dominique D, Eric H. 2010. Acute Kindey Injury in Critically III patients with cáncer.
30. Gen Ohara, Kunihiro Miyazaki .2011. Serum Levels of cystatin C in elderly lung patients.Oncologu
letters 3:303-306.
31. Lesley A Inker, M.D., Christopher H. Schmid, Ph.D . Estimating glomerular filtration rate from serum
creatinine and Cystatin C. 2012.
32. Raul Sanchez, Luz Gonzalez.2008. Cystatin C Could be a replacement to serum creatinine for
diagnosing and monitoring kindey funtion in children. ScienceDirect.
33. Justin Westhuyrrn . 2008. Review: cystatin C : a Promising marker and Predictor of Impaired Renal
Function.
34. Maria Fernandez, Elisabeth Coll. Cistatin C en la evaluación de la función renal. Elsevier. 2011.
35. Shona Methven, Mark MacGregor. Comparison of Urinary Albumin and Urinary Total Protein as
Predictor of Patient Outcomes inCKD. National Kindey Founfation, Inc.2010.
36. Todd-Sanford & Davidsohn. El laboratorio en el diagnostico clínico. Marban 2005.
37. Dres. Mayerly Prado, Ricardo Gastelbondo, et at. Nefrotoxicidad por quimioterapia. Unidad de
nefrologia pediatria .Hospital Nuestra Señora de candelaria. Santa Cruz de Tenerife . 2011.
38. Analizador de electrolitos 9180. Intrucciones de uso. Roche. 2012.
39. Gilberto Angel M. Mauricio Angel R. Interpretacion clínica del Laboratorio.7 Edicion. Editorial
Panamericana. 2006.
40. Harrison Port.2007.Medicina Interna. McGrawHill.
41. Analizador cobas c 311. Manual del operador .2011.
42. Mohammad Ali Mashhadi, Houshang Sanadgol.20011. Ifosfamide Nephropathy in Patients with
Sarcoma.
43. Raúl Carrillo , Jesús Castro.2009. Fundamentos y su impacto en el diagnostico , pronostico y manejo
de la lesión renal aguda en el enfermo grave.
44. Meire N, Van Biesen W, Vanholder R. 2010. Electrolyte disturbances and acute kidney injury in
patients with cancer. Semin Nephrol. 30:534-47.
45. Berghmans T, Jaber B, Madias N.2008 A prospective study on hyponatremia in medical cancer
patients. Supoport Care Cancer .
46. Raftopoulos H.2007 Diagnosis and Management of hyponatremia in cancer patient. Support Care
Cancer.
47. Sorensen J, Andersen M,Hansen H.2005. Syndrome of inapropriate secretion of antidiuretic hormoe in
malignant disease. Intern Med.
48. Hansen O, Soreng P, Hansen K.2010. The occurrence of hyponatremia in SLCL and the influence on
prognosis.

49. F.J. Cepeda, E. Fernandez , A.Pobes y L. M. Baños. Utilidad de la cistatin c en el ambito hospitalarios. Comparación con los distintos metodos de valoración renal. Hospital de Cabueños(SEPA),2007.
50. Hyung Hwa Moon, Kyung Won Seo.2011.Prediction Of nephrotoxicity induced by cisplatin combination chemoterapy in gastric cancer patients. World Journal of Gastroenterology.
51. Gogman y Gilman. 2006. Las bases farmacológicas de la terapéutica.Undécima edición.
52. Dennen P, Douglas I, Anderson R. 2010. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist [Internet]. Critical Care Medicine. 38(1): 261-275.
53. Parikh CR, Devarajan P.2008. New biomarkers of acute kidney injury. Critical Care Medicine ; 36(4): 159-165
54. Ayagopal B, Keevil V, Atkin P, Jennings E, Kilpatrick L.2007. Paradoxical changes in cystatin C and serum creati- nine in patients with hypo and hyperthyroidism. Clin Chem.
55. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, Story D, Matalanis G, Dragun D.2009. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery- A prospective cohort study. Crit Care Med.
56. Benonr P, Grenz A, Hartmann JT, Müller GA, Blaschke S.2006. Cys- tatin C- a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cysplatin chemotherapy. Kidney Blood Press Res;29:32—5
57. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W.2007. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? Clin Biochem. 40:153—61
58. Bell M, Granath F, Martensson J, Löfberg E, Ekbohm A, Martling CR.2009. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and withouth acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant ;24:3096—102
59. Lankisch P, Wessalowski R, Maisonneuve P, Haghgu M, Hermsen D, Kramm CM. Serum cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. Pediatr Blood Cancer. 2006;46:767—72
60. Baas M, Bouman C, Hoek F, Krediet R, Schultz MJ. 2006.Cystatin C in critically ill patients treated with continuous venous hemofiltration. Hemodial Int.10:S33—7.
61. Rose T, Post B. 2007. Hypokalemia. Clinical Electrolyte Disorders. McGraw- Hill. Nueva York.
62. PÉREZ ROMANO, E. POCH .2011. Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona.
63. Enrico M, Fernando G.2008.Hipopotasemia en pacientes Hospitalizados.Med. Int Mex .
64. Giovanni B, Fogazzi M, Simona Verdesca, M, Giuseppe Garigali, ScD.2008. Urinalysis: Core Curriculum 2008. Am J Kidney Dis. 51:1052-67.
65. Itziar Castaño Bilbao, M.a Fernanda Slon Roblero, Nuria García-Fernández. 2009.Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona.
66. Danziger J. Importance of low-grade albuminuria.2008. Mayo Clin Proc ;83:806-12.
67. AimStick M, Perez R.San Antonio,TX:Germaine Laboratories,INC;2005
68. Pedro A, Manuel A.2004. Nefrologia Clinica.Ed.Panamericana.
69. Diuri H-Series. 2007.Urianalysis Reagent Strips user guide.DIRUI Industrial co.,Ltda.China .
70. Govantes, B, Lorenzo, V.2007. Manual Normon,8*Edicion ,Editorial laboratorios NormonS.A, Departamento de publicaciones científicas, España.
71. Kooman,Color Atlas of Biochemistry, 2nd Edition .2005.
72. www.farestaie.com.ar
73. kierdorf H, Sieberth H.2008 Continuous treatment modalities in acute renal failure. Nephrol Dial transplant .
74. Vandijck DM, Oeyen S, Decruyenaere JM. Annemans L,Hoste EA(2007) Acute KINDEY injure, length of stay, and cost in patients hospitalizad inthe intensive unit.

75. Cruz D, Ronco C. 2007. Acute Kidney injury in the intensive care unit: current trends in incidence and outcome.
76. Benoit D, Hoste W .2010. Acute Kidney injury in critical ill patients with cancer.
77. Nates J, Cardenas –Turanza M. 2010. Automating and simplifying the sofa score in critical ill patients with cancer
78. Clermont G, Kersten A ET AL .2007. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critical ill patients.
79. Bruce A. Chabner Thomas J. Lynch, Jr. Manual de Oncología .McGrawHill.
80. Maria del Carmen Llopis Garcia. 2009. Modelado farmacocinético de ciclofosfamida en pacientes con cáncer de mama.
81. Kalan Harold, Walter H. 2002. Principios de Farmacología Médica. Editorial Oxford University Press. México D.F. 757-763
82. Burgueno M, Garcia-Bastos J, Gonzalez-Buitrago. 2004. ROC curves in the evaluation of diagnostic test. Med Clin (Barc) ;104:998
83. Zou K, O'Malley A, Mauri L. 2007. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*, 6;115(5):654-7.
84. Tryggvason, K. Pettersson, E. 2008. Causes and consequences of proteinuria: the kidney filtration barrier and progressive renal failure. *J Intern Med*. 254:216-224.

CAPITULO X

“El genio es un uno por ciento de inspiración,
y un noventa y nueve por ciento de transpiración”.

Thomas Alva Edison

10 ANEXOS

ANEXO 1. Carta de aceptación del proyecto

**HOSPITAL DE SOLCA NUCLEO DE LOJA**

DR. JOSÉ M. MOLINA MANZANO
DIRECTOR MÉDICO DEL HOSPITAL ONCOLOGICO DE SOLCA LOJA

Por medio del presente autorizo la realización del Proyecto de Investigación **"NEFROTOXICIDAD EN PACIENTES ADULTOS ONCOLÓGICOS QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO DE SOLCA LOJA"**, el mismo que estará bajo la tutoría de la Dra. Katherine Acurio P. Coordinadora de Laboratorio Clínico y, la Co-tutoría de la Dra. Patricia Pogo y el Dr. Raúl Pineda, Médicos Oncólogos Tratantes de la Institución, realizado por el profesional en formación Sr. Rolando Emanuel Pazmiño Rentería, Egresado de la Universidad Técnica Particular de Loja, de la Escuela de Bioquímica y Farmacia.

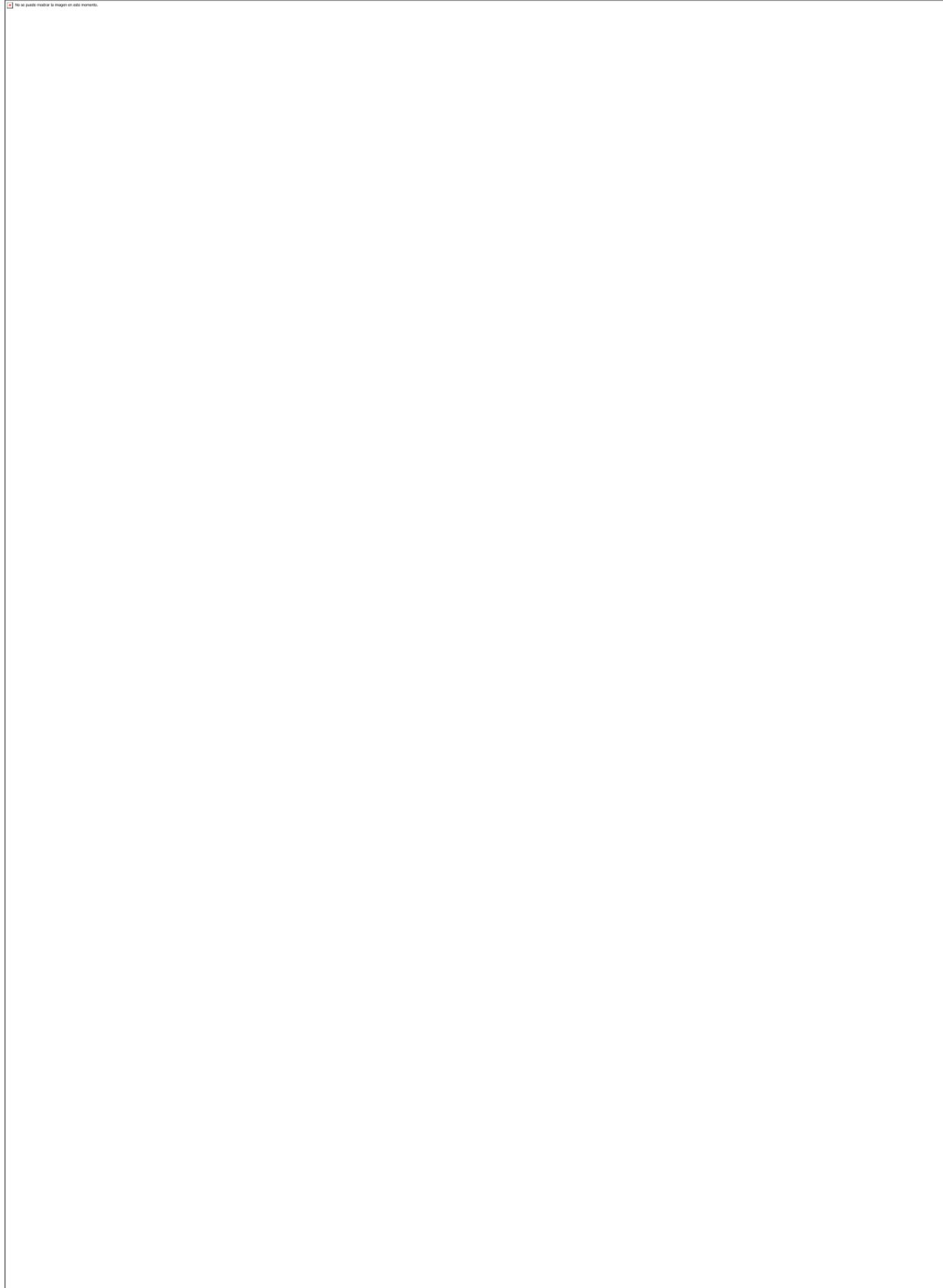
Faculto al Sr. Rolando Emanuel Pazmiño Rentería hacer uso del presente en lo que estime conveniente.

Atentamente,

Dr. José M. Molina
DIRECTOR MÉDICO
SOLCA-LOJA



ANEXOS 2. Carta de consentimiento de participación de los pacientes



ANEXOS 2. Carta de consentimiento de participación de los pacientes



ANEXO 3. Fotos con los médicos, personal de enfermería y pacientes del área de Quimioterapia .







