



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ.
FACULTAD DE MEDICINA.
HOSPITAL CENTRAL DR IGNACIO MORONES PRIETO.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA.

**Factores asociados al cambio de creatinina sérica en pacientes
pediátricos que reciben medicamentos nefrotóxicos en las
primeras 48 horas de tratamiento.**

Antonio de Jesús Rojas Velázquez.

Director Clínico
Dra. Luz Elena Cordero Juárez.

Director Metodológico
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal.

© copyright

Julio 2020



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA.

TÍTULO DE TESIS

Factores asociados al cambio de creatinina sérica en pacientes pediátricos que reciben medicamentos nefrotóxicos en las primeras 48 horas de tratamiento.

Presenta

Antonio De Jesus Rojas Velazquez

Firmas

Director Clínico Dra. Luz Elena Cordero Juárez. Pediatra nefróloga	
Director Metodológico M. en C. Ma. Del Pilar Fonseca Leal.	
Sinodales	
Dra. Rosalina Rivera Vega Intensivista pediatra	
Dr. José Silvano Medrano Rodríguez Cirujano pediatra	
Dr. José Ma. Díaz Casillas Alergólogo pediatra	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr. Francisco Alejo González Coordinador de la Especialidad en Pediatría



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría



Resumen

El daño renal agudo es común en niños y adolescentes, con una frecuencia reportada hasta del 26%, y complicaciones asociadas a largo plazo. Los medicamentos nefrotóxicos como son los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos frecuentemente prescritos en la edad pediátrica se han descrito como uno de los factores de riesgo más importantes, que puede ser prevenido con una vigilancia adecuada.

Objetivos

Evaluar los factores asociados al cambio de creatinina sérica en pacientes pediátricos que reciben medicamentos nefrotóxicos en las primeras 48 h de estancia.

Sujetos y métodos

Se incluyeron pacientes de un mes a 15 años con indicación médica de aminoglucósidos, beta lactámicos, antiinflamatorios no esteroideos y/o inmunosupresores, se les determinó creatinina en sangre al ingreso y a las 48 h. Se evaluó la normalidad de las variables con la prueba de Shapiro Wilk, se analizó un modelo de regresión lineal multivariable que incluyó uso de nefrotóxicos, edad, IMC, peso al nacimiento, filtración glomerular inicial y deshidratación.

Resultados

Se incluyeron 100 pacientes con una mediana para la edad de 84 meses, con una diferencia de 0.03 mg de creatinina en 48 h, 50 recibieron nefrotóxicos, 5 pacientes se encontraban deshidratados, 14 pacientes se encontraron en riesgo de DRA por pRIFLE. En el análisis multivariado, la filtración glomerular inicial y el antecedente de deshidratación explicaron el 15.5% de la variación en la creatinina ($p < 0.05$)

Conclusiones

Es importante tomar en cuenta la filtración glomerular inicial y realizar vigilancia continua de la función renal, particularmente en los pacientes que tienen factores de riesgo como la deshidratación.



Existe necesidad de encontrar un marcador de daño renal temprano más específico para la edad pediátrica y particularmente nuestros pacientes; considerando variables como la masa muscular.



Dedicatorias

A mi madre Julieta; por educarme con amor. Siento tu cariño y protección día tras día. Sé que desde el cielo estás orgullosa de mi.

A mi hermana Julieta del Rocío; por alentarme a no desistir. Tus oídos siempre abiertos a mis dudas e inquietudes son fuente de ánimo y paz.

A mi padre Antonio; por estar siempre atento a mis logros y alentarme a alcanzar mis metas. Gracias por tu amor incondicional.

A mi familia entera. Por hacer de mi mundo un lugar más bello. Llevo algo de cada uno y agradezco infinitamente a Dios por la bendición de tenerlos y haber compartido mi vida con ustedes.



Reconocimientos

A la Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal por su esfuerzo y apoyo a la realización de este proyecto. Gracias por estar siempre dispuesta a ayudar.

A la Dra. Luz Elena Cordero Juárez. Por su disposición completa para este fin; así como su compromiso con enseñanza.



Agradecimientos

A mis compañeros residentes por compartir conmigo la aventura de cumplir este sueño.

A mis adscritos por sus enseñanzas y consejos.

Al personal del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto por siempre estar dispuestos a brindar una sonrisa amiga.

A mis pacientes, por ser los mejores guías y maestros.

A Dios, por bendecirme siempre con el momento, lugar y personas correctas.



Índice

Resumen	I
Dedicatorias	III
Reconocimientos.....	IV
Agradecimientos.....	V
Índice.....	VI
Índice de cuadros	VIII
Índice de gráficas	IX
Lista de abreviaturas y símbolos	X
Antecedentes.	1
Justificación.....	6
Hipótesis.....	7
Objetivos.	7
Sujetos y métodos.....	8
Análisis Estadístico.	11
Ética.	11
Resultados.	12
Discusión.....	16
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.	18
Conclusiones.....	18
Bibliografía.	20
Anexos.	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 1. Consentimiento informado.....	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 2. Asentimiento informado.	¡Error! Marcador no definido.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría

Anexo 3. Registro del protocolo de investigación .**¡Error! Marcador no definido.**



Índice de cuadros

Cuadro 1 Criterios KDIGO ³	1
Cuadro 2 Cuadro de variables estudiadas	9
Cuadro 3 Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.....	12
Cuadro 4 Tipo de nefrotóxico utilizado	14
Cuadro 5 Tipo y combinación de medicamentos nefrotóxicos utilizados.	14
Cuadro 6 Valores de creatinina y filtración glomerular previo a la administración de nefrotóxicos y a las 48 h.....	15
Cuadro 7 Resultados del análisis de regresión lineal multivariable.....	15



Índice de gráficas

Figura 1 Distribución de los pacientes por grupo de edad.	13
Figura 2 Motivo de ingreso de los pacientes incluídos en el estudio.....	13



Lista de abreviaturas y símbolos

- HC:** Historia clínica.
- PFR:** Pruebas de función respiratoria.
- SUH:** Síndrome urémico hemolítico.
- IS:** Inmunosupresores.
- βL:** Beta-lactámicos.
- MTX:** Metotrexate.
- DCr:** Diferencia de creatinina.
- IMC:** Índice de masa corporal.
- PN:** Peso al nacimiento.
- DH:** Deshidratación.
- ChS:** Choque séptico.
- FG:** Filtración glomerular.

Antecedentes.

Se estima que la frecuencia global de daño renal agudo (DRA) en adultos atribuible a nefrotoxicidad es del 0 al 7%, incrementándose en pacientes hospitalizados al 20%. Los antibióticos representan el 3 – 11%, los inhibidores del sistema renina angiotensina el 0.5 – 11% y los antiinflamatorios no esteroideos entre el 3 - 22 % ^(1,2)

El daño renal agudo, es un síndrome clínico muy amplio, caracterizado por una súbita caída en la tasa de filtrado glomerular. El diagnóstico se basa en el consenso de criterios sencillos, fácilmente reproducibles en la práctica clínica diaria, utilizando la creatinina sérica y el gasto urinario. En 2004 se estableció la clasificación RIFLE del DRA (Risk, Injury, Failure, Loss y End Stage), esta clasificación se adaptó en 2007 para la población pediátrica (pRIFLE). Eliminando la creatinina sérica, poco válido en niños, dejando solo la depuración de creatinina. También se estableció el criterio de diuresis en ocho horas en lugar de seis para el estadio R y de 16 horas para el estadio I. La clasificación RIFLE se modificó ligeramente en 2007 por el Acute Kidney Injury Network (AKIN). Tanto pRIFLE como la AKIN son útiles para identificar etapas tempranas de daño renal agudo. En el 2012 los criterios RIFLE, pRIFLE y AKIN se unificaron en la guía KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). ⁽³⁾. Los criterios KDIGO se describen en el cuadro 1.

Cuadro 1 Criterios KDIGO³

Estadio	Creatinina Sérica	Gasto Urinario
1	1.5-1.9 veces la basal o incremento de >0.3mg/dl	< 0.5 ml/k/h por 6 – 12 horas
2	2-2.9 veces la basal	< 0.5 ml/k/h por ≥12 horas
3	3 veces la basal o creatinina sérica >4 mg/dl o inicio de terapia de reemplazo renal o disminución de la TFG < 35 ml/min/1.73 m ²	< 0.3 ml/k/h por ≥ 24 horas o anuria por ≥12 horas

Hasta el 10% de los niños hospitalizados tiene algún grado de DRA, incrementando hasta un 80% en los pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos. ⁽⁴⁾ En el 2005 un reporte de Houston Texas menciona que el 16% de los eventos de DRA en niños y adolescentes es ocasionado por agentes farmacológicos. ⁽⁵⁾

La administración de medicamentos nefrotóxicos es una de las pocas variables modificables para disminuir la incidencia de DRA en los pacientes hospitalizados ya que estos pueden ser suspendidos o sustituidos. ⁽⁶⁾

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los AINES tienen un efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético, son de uso frecuente en la población pediátrica con diversas indicaciones terapéuticas: dolor postoperatorio, fiebre, en artritis reumatoide juvenil o enfermedad de Kawasaki, etc. Su principal mecanismo de acción es a través de inhibir la síntesis de prostaglandina por bloqueo de la ciclooxigenasa (COX). En pacientes euvolémicos, las prostaglandinas tienen un efecto insignificante en la hemodinámica renal, cuando hay depleción de volumen, se incrementa la regulación del sistema renina-angiotensina, así como mayor liberación de catecolaminas que, además de producir vasoconstricción renal, estimula la producción de prostaglandinas renales. Estas prostaglandinas contrarrestan el efecto vasoconstrictor al disminuir la resistencia preglomerular y de ese modo mantener la perfusión renal y la filtración glomerular. Este efecto protector es inhibido por el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas por los AINES. ⁽⁷⁾ El riesgo de toxicidad renal aumenta en situaciones donde hay estimulación del sistema renina-angiotensina; por ejemplo, en niños deshidratados o con enfermedad renal crónica preexistente. La aparición de DRA después de la ingesta de los AINES varió de 1 a 5 días, el DRA puede ser oligoanúrica y no oligúrica, el DRA ocasionada por AINES es reversible después de la suspensión de estos fármacos. ⁽⁸⁾

Antibióticos

El diagnóstico de daño renal secundario a uso de antibióticos habitualmente se realiza al observar incremento de la creatinina sérica, sin embargo, es probable

que se subestimen otras presentaciones clínicas que suelen ser menos frecuentes.

a) Aminoglucósidos

Ocasionan alrededor del 25% de las insuficiencias renales agudas. Los aminoglucósidos se fijan poco a las proteínas y se eliminan por filtración glomerular sin modificaciones metabólicas. Se acumulan en las células tubulares proximales, en las que penetran por endocitosis, y se almacenan en los lisosomas en forma de cuerpos mieloides. Esta acumulación intracelular provoca la necrosis de la célula tubular.

La nefrotoxicidad es un efecto secundario bien conocido de todos los aminoglucósidos, la necrosis tubular aguda es el mecanismo de toxicidad más frecuente, pero también se han descrito diferentes patrones de disfunción tubular.

En los lisosomas, los aminoglucósidos se unen a los fosfolípidos, lo que ocasiona inhibición de la actividad fosfolipasa y, en consecuencia, a la acumulación de fosfolípidos dentro de la célula tubular proximal. El mecanismo exacto de muerte celular tubular causado por la acumulación de fosfolípidos no se ha establecido claramente, pero existe adecuada correlación entre el grado de fosfolipidosis y la toxicidad inducida por los aminoglucósidos. Además, los aminoglucósidos inducen alteraciones en la membrana basolateral y las mitocondrias, y parecen potenciar la generación de radicales libres y la peroxidación lipídica en la corteza renal.⁽⁹⁾

b) Beta lactámicos

Los antibióticos β -lactámicos nefrotóxicos causan necrosis tubular proximal aguda con o sin oliguria. La toxicidad renal es rara con las penicilinas, más común con las cefalosporinas, y se considera de alto riesgo el uso carbapenémico. Los mecanismos de lesión son: transporte dentro de la célula tubular, acilación de proteínas blanco que causan toxicidad respiratoria por inactivación de transportadores de sustrato aniónico mitocondrial, y peroxidación lipídica.⁽¹⁰⁾ La toxicidad renal de β -lactámicos también puede ser el resultado de reacciones de hipersensibilidad.⁽¹¹⁾

La toxicidad renal de las penicilinas (grupos G, V, A, M, ureidopenicilinas y carboxipenicilinas) se observa muy pocas veces y suele ser imprevisible. Se manifiesta como una nefropatía túbulo intersticial aguda. Excepto en el caso de la meticilina, se trata de un fenómeno excepcional, debido a una crisis inmunoalérgica que afecta al intersticio renal (nefritis intersticial aguda). Los signos generales se agrupan de manera variable: hematuria micro o macroscópica, proteinuria y aumento de la creatinina.

c) Macrólidos

Los macrólidos como la eritromicina, claritromicina, azitromicina pueden causar DRA indirectamente potenciando los niveles de inhibidores de calcineurinas al inhibir la isoenzima CYP3A4 del citocromo P-450. Esto debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes trasplantados o nefróticos con CyA o tacrolimus. ⁽⁷⁾

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAS) y antagonistas del receptor de Angiotensina II (ARA II)

Lo IECAS ocasionan nefritis intersticial en adultos, pero este efecto no se ha documentado en niños. El tratamiento con IECAS y ARA II ya sea solos o combinados ocasiona DRA prerrenal en niños con síndrome nefrótico, función renal alterada, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o pacientes con trasplante renal. ⁽¹²⁾

Inhibidores de calcineurinas

La ciclosporina A y el tacrolimus son inhibidores de calcineurinas y la nefrotoxicidad es su efecto adverso más significativo y limitante, se desarrolla por vasoconstricción intrarrenal que induce una disminución en el flujo sanguíneo renal. La presentación clínica de la toxicidad aguda de ciclosporina puede presentarse como DRA, aumento asintomático de la creatinina sérica, síndrome urémico hemolítico (HUS) o una recuperación tardía de la función del injerto renal después del trasplante renal, en estos pacientes la nefrotoxicidad causada por los inhibidores de calcineurina puede ser difícil de distinguir del rechazo de trasplante. La incidencia exacta de estas formas es desconocida. ⁽¹³⁾

Citostáticos

La nefrotoxicidad relacionada con el tratamiento citotóxico en niños con enfermedades oncológicas es bien conocida. La ifosfamida causa tubulopatía predominantemente crónica, a veces comenzando meses o años después de la terapia el daño renal agudo rara vez ha sido reportado. ⁽¹⁴⁾

El cisplatino puede inducir toxicidad renal tanto aguda como crónica y una reducción progresiva y persistente en la tasa de filtración glomerular después de tratamientos sucesivos. Los mecanismos precisos implicados en la insuficiencia renal inducida por cisplatino no se han aclarado por completo, pero es probable que la disfunción mitocondrial y la apoptosis desempeñen un papel importante. El cisplatino también puede ocasionar disfunción a nivel del túbulo proximal. ⁽¹⁵⁾

Se han reportado casos de lesión renal aguda después de la administración de dosis altas de metotrexato (MTX). El mecanismo más comúnmente aceptado para esta toxicidad inducida es la precipitación de MTX y sus metabolitos en los túbulos distales, lo que conduce a uropatía obstructiva y necrosis tubular. ⁽¹⁶⁾

Entre los niños hospitalizados la nefrotoxicidad por fármacos es uno de los factores más comunes que contribuyen al desarrollo de falla renal aguda representando hasta un 16%. Pacientes críticamente enfermos están en el mayor riesgo para el desarrollo de falla renal inducida por fármacos. Desafortunadamente actualmente no existe un tratamiento efectivo para la falla renal aguda; por lo que evitar medicamentos nefrotóxicos es uno de los pocos factores modificables, aunque puede ser un desafío particularmente en pacientes críticamente enfermos. ⁽⁵⁾

Investigaciones recientes han descubierto que episodios de daño renal agudo en pacientes adultos pueden dar lugar a una más rápida progresión hacia una enfermedad renal crónica. En los Estados Unidos en 2009 un estudio reveló que los adultos con episodios de daño renal agudo durante su estancia hospitalaria tienen un riesgo hasta 10 veces mayor de progresar a enfermedad renal crónica en los siguientes 6 a 12 meses que aquellos que no lo experimentaron. ⁽¹⁷⁾

Aunque no existen datos similares en población pediátrica, la potencial sobrevivida

posterior a un evento de daño renal aguda hace importante la identificación de los pacientes con riesgo de progresión hacia enfermedad renal crónica.

Se sabe que un incremento de 0.3 mg/dL en los niveles de creatinina sérica se asocian con incremento en la mortalidad en el paciente adulto. Resultados similares han sido observados en pacientes pediátricos con falla cardiaca descompensada en quienes un incremento de 0.3 mg/dL o mayor aumenta la mortalidad hasta 7 veces. ⁽¹⁸⁾

Hui-Stickle et al demostraron que 34% de 176 niños tenían función renal disminuida o incluso eran dependientes de diálisis al momento de ser egresados de un hospital de tercer nivel de atención después de un episodio de daño renal agudo. ⁽¹⁹⁾ Askenazi et al siguieron estos pacientes por 3 a 5 años y encontraron una supervivencia de 56.8% con la mayoría de la mortalidad ocurriendo en los primeros dos años posteriores al episodio agudo. Dieciséis niños progresaron a falla renal crónica, la mayoría (91%) contaban con el antecedente de una enfermedad renal o urológica subyacente. Adicionalmente 17 de 29 pacientes estudiados en una visita de seguimiento tenían evidencia de daño renal crónico manifestado por hiperfiltración, función renal reducida, hipertensión o microalbuminuria.

Más preocupante aún fue que la mayoría de los niños con enfermedad renal crónica tenían más de un signo de función renal alterada y solo 6 niños eran seguidos activamente por un nefrólogo pediatra. ⁽²⁰⁾

Justificación.

Hasta el 16% de los casos de falla renal aguda en pacientes pediátricos son atribuibles a nefrotoxicidad inducida por fármacos. Por ello es importante detectar pacientes con deterioro de la función renal una vez expuestos a factores de riesgo para mejorar su seguimiento a corto y largo plazo con el fin de prevenir nuevos riesgos, y en su caso detener la progresión de la enfermedad.



La mayoría de los pacientes a quienes se indican medicamentos con riesgo de nefrotoxicidad no tienen niveles de creatinina basal ni control posterior a la administración de nefrotóxicos.

Con este estudio pretendemos evaluar los factores asociados a nefrotoxicidad por los fármacos que con mayor frecuencia utilizamos en niños, dichos fármacos tienen un riesgo conocido para nefrotoxicidad demostrada por la elevación de los niveles séricos de creatinina 48 horas después del inicio del tratamiento comparado con la determinación basal de creatinina sérica. ⁽²⁰⁾

En caso de existir cambios en niveles de creatinina sérica se evaluará si éstos son de mayor proporción en los pacientes que reciben un medicamento catalogado como nefrotóxico comparados con aquellos a quienes se administran más de uno. Por ello es importante detectar pacientes con deterioro de la función renal una vez expuestos a factores de riesgo para mejorar su seguimiento a corto y largo plazo con el fin de detener la progresión de la enfermedad. Aquellos pacientes que presenten variación en los niveles de creatinina sérica serán referidos a la consulta de nefrología pediátrica para formar parte de una base de datos de sujetos con nefrotoxicidad por fármacos. De igual manera tendrán un seguimiento hasta los 15 años con instrumentos de valoración de la función renal como examen general de orina y relación albúmina-creatinina para posteriormente ser derivados a nefrología adultos y continuar su vigilancia.

Hipótesis.

Existen factores asociados al cambio de creatinina sérica en pacientes pediátricos que reciben medicamentos nefrotóxicos en las primeras 48 horas de tratamiento.

Objetivos.

Objetivo general.

- Evaluar los factores asociados al cambio de creatinina sérica en pacientes pediátricos que reciben medicamentos nefrotóxicos en las primeras 48 horas de tratamiento.

Objetivos específicos.

- Determinar los niveles séricos de creatinina antes y 48 horas después de la administración de medicamentos nefrotóxicos en pacientes pediátricos
- Determinar el cambio en la concentración de creatinina sérica a las 48 horas con relación a la basal.
- Registrar la edad, el peso al nacimiento, el índice de masa corporal (IMC), la filtración glomerular inicial, la presencia de deshidratación o choque séptico.
- Evaluar si existe asociación entre los cambios en la creatinina y la edad, el peso al nacimiento, el índice de masa corporal (IMC), la filtración glomerular inicial, la presencia de deshidratación o choque séptico

Objetivos secundarios.

- Determinar la frecuencia de daño renal agudo de acuerdo a los criterios
- KDIGO.
- Evaluar los factores que se asocian a daño renal agudo
- Iniciar una base de datos para seguimiento a largo plazo
- Proponer una guía de evaluación de la función renal previo al uso de medicamentos nefrotóxicos

Sujetos y métodos.

Acorde con el objetivo primario se diseñó un estudio de cohorte prospectiva, el cual se llevó a cabo en la división de pediatría del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, se incluyeron pacientes pediátricos de un mes a 15 años que fueron hospitalizados en las salas de pediatría escolares, lactantes y aislados, con indicación médica para iniciar aminoglucósidos, beta-lactámicos, antiinflamatorios no esteroideos y/o inmunosupresores y que aceptaron participar mediante la firma de consentimiento y/o asentimiento informado (Anexos 1 y 2).

Se excluyeron aquellos pacientes a quienes se les administraron aminoglucósidos, betalactámicos o inmunosupresores una semana previa a su ingreso al hospital, que se encontraban con ventilación mecánica, con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica o diagnóstico de malformaciones congénitas del tracto urinario. Se eliminaron aquellos que no recibieron dosis adecuada de nefrotóxicos para edad y peso, a quienes no se les realizaron dos determinaciones de creatinina o quienes retiraron el consentimiento informado. Las variables estudiadas se describen el cuadro 2.

Cuadro 2 Cuadro de variables estudiadas

Dependiente				
Variable	Definición Operacional	Valores Posibles	Unidades	Tipo de Variable
DCr	El resultado de la diferencia en las concentraciones de creatinina entre el previo y a las 48 horas del inicio del medicamento nefrotóxico.	NA	mg/dl	Continua.
Independiente				
Nefrotox	Que reciban medicamentos que causan afectación renal, ya sea funcional o estructural. Se incluirán: aminoglucósidos (AG), beta lactámicos (β L), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y/o inmunosupresores (IS).	AG = 1 β L = 2 AINES = 3 IS = 4 2 ó + = 5	NA	Categoría nominal.
Variables de control (confusoras)				
Edad	Tiempo transcurrido a partir de nacimiento.	1-180	Meses.	Continua.
IMC	Índice de masa corporal (IMC), se calcula utilizando la fórmula $IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$	10-30	Kg/m ²	Continua.
PN	Peso al nacimiento.	0.5-5	Kg.	Continua.

FG	La filtración glomerular (FG) se calcula utilizando la fórmula de Schwartz: $TFG = (k) \text{ (Talla en cm) } / \text{Creatinina}$	15-165	ml/min/1.73m ²	Continua.
DH	El grado de deshidratación se evaluará al ingreso y durante las primeras 48 horas de manejo con nefrotóxicos, de acuerdo a la GPC para prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea aguda en niños de dos meses a cinco años en el primero y segundo nivel de atención.	Sin DH = 0 Leve/Moderada = 1 Severa = 2	NA	Categoría nominal.
ChS	El diagnóstico de choque séptico (ChS) se hará en base a lo descrito en la GPC para diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico en pacientes de un mes a 18 años de edad.	No = 0 Si = 1	NA	Categoría dicotómica.
Ant AINES	Recibió una o más dosis de antiinflamatorio no esteroideo previo a su ingreso.	No = 0 Si = 1	NA	Categoría dicotómica.

Análisis Estadístico.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete Rcmdr, del software R ⁽²²⁾ con un nivel de confianza al 95%. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas con la prueba de Shapiro Wilk, Las variables continuas se reportaron como promedio (mediana) [rango intercuartil] (min – max), las discretas como frecuencias (%).

Se realizó un análisis multivariable de regresión lineal para comprobar el objetivo primario. El modelo inicial con 10 grados de libertad.

DCr ~ Nefrotóxicos + Edad + IMC + Peso al Nacimiento + filtración glomerular inicial + deshidratación

Ética.

Este estudio se consideró de riesgo mínimo ya que los investigadores responsables de este estudio no tomaron decisiones referentes al tratamiento de los pacientes y únicamente les solicitaron la autorización para realizar la determinación sérica de creatinina mediante la toma de una muestra sanguínea, al momento del ingreso y 48 horas después de haber recibido la primera dosis de algún medicamento nefrotóxico, esta determinación es parte del tratamiento.

La toma de la muestra sanguínea pudo ocasionar dolor y formación de un hematoma secundario a la punción. Al paciente además se le realizó una historia clínica completa que incluyó interrogatorio sobre antecedentes personales patológicos, padecimiento actual y exploración física y se tomaron datos relevantes de sus exámenes de laboratorio y gabinete como son química sanguínea, examen general de orina y ultrasonido renal.

Este protocolo fue aprobado por los comités de investigación y de ética en investigación del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, con registro número 79-18 (Anexo 3). Este protocolo se apegó a las leyes y normas que regulan la investigación clínica. Los investigadores de este protocolo declararon no tener conflicto de intereses.

A los pacientes se le entregó una copia del consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyeron sus datos de contacto y los datos

del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Resultados.

Se incluyeron 100 pacientes con una mediana para la edad de 84 meses, el 91% recibió medicamentos nefrotóxicos, con una mediana de un medicamento y el 5% cursó con deshidratación, las características clínicas de los pacientes se describen en el cuadro 3.

Cuadro 3 Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Variable	N = 100 (%)
Edad (meses)	84 [96] (1 – 168)
Peso (kg)	23 [23] (3 – 75)
Talla (cm)	120.5 [47.25] (53 – 167)
IMC (kg/m²)	16.2 [3.1] (10.3 – 28.8)
Peso al nacimiento (kg)	2.9 ± 0.4 (1.9 – 3.1)
Nefrotóxicos	91 (91)
Número de medicamentos nefrotóxicos	1 [1] (1 – 3)
Deshidratación	5 (5)

El 28% de los pacientes tuvo menos de 3 años y el 10% mas de 13 años (figura 1). La causa de ingreso mas frecuente fue médica, seguida por la quirúrgica y en el 21% de los casos fueron pacientes onco-hematológicos (figura 2).

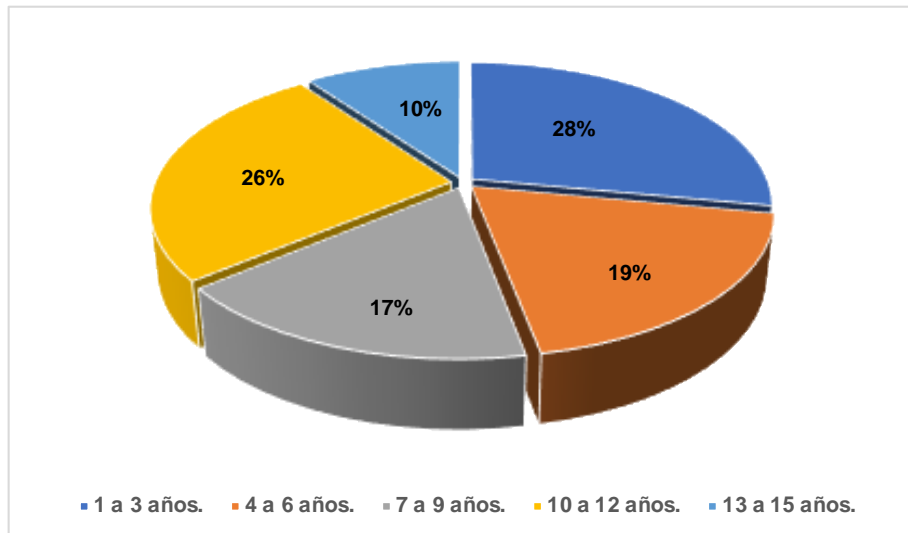


Figura 1 Distribución de los pacientes por grupo de edad.

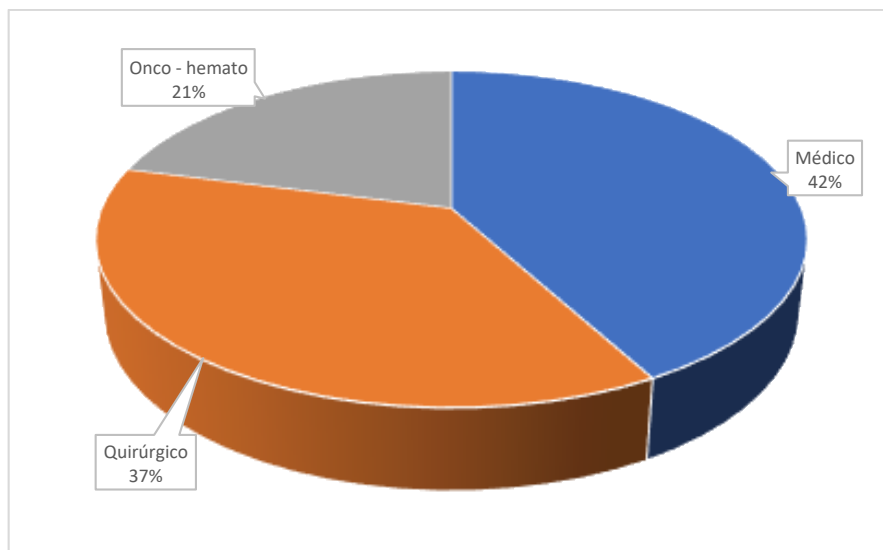


Figura 2 Motivo de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio

En el cuadro 4 se describe en tipo de medicamento nefrotóxico utilizado, en el 58.2% se utilizaron antiinflamatorios no esteroideos, beta-lactámicos no cefalosporinas en el 29.6%, cefalosporinas de 3ª generación en el 19.8% y aminoglucósidos en el 16.4% (cuadro 4).

Cuadro 4 Tipo de nefrotóxico utilizado

Tipo de nefrotóxico	n = 91
Aminoglucósidos	15 (16.4)
Beta lactámicos	27 (29.6)
Cefalosporina 3ª generación	18 (19.8)
AINES	53 (58.2)
Ciclosporina/cisplatino	3 (3)

Cincuenta y tres (58.2%) pacientes recibieron un solo medicamento nefrotóxico, 33 (36.3%) dos medicamentos 33 (36.3%) y 5 (5.5%) recibieron tres medicamentos, el tipo y combinaciones de medicamentos se describen en el cuadro 5. Los antiinflamatorios no esteroideos son que los que se utilizaron con mas frecuencia solos.

Cuadro 5 Tipo y combinación de medicamentos nefrotóxicos utilizados.

Nefrotóxico	n = 91 (%)
Aminoglucósidos	2 (2.2)
Beta lactámicos	7 (7.7)
AINES	41 (45)
Ciclosporina/cisplatino	3 (3.3)
Aminoglucósido + Beta lactámico	11 (12.1)
AINE + Beta lactámico	7 (7.7)
Beta lactámico + Cefalosporina 3ª generación	15 (16.5)
Aminoglucósido + AINE + Cefalosporina 3ª generación	2 (2.2)
AINE + Beta lactámico + Cefalosporina 3ª generación	3 (3.3)

La mediana de creatinina inicial fue de 0.36 mg/dl, con una diferencia a las 48 h de 0.03 mg. La filtración glomerular disminuyó 12.9 ml/min/1.73 m² SC a las 48 h que correspondió a un 9%. Hubo una disminución del 25% o mas en 14 pacientes colocándolos en riesgo de DRA por pRIFLE. Los valores de creatinina y filtración glomerular calculadas con la fórmula de Schwartz y a las 48 h, así como las diferencias se describen en el cuadro 6.

Cuadro 6 Valores de creatinina y filtración glomerular previo a la administración de nefrotóxicos y a las 48 h.

Variable	n = 100 (%)
Creatinina inicial (mg%)	0.36 [0.19] (0.1 - 0.8)
TFG inicial (ml/min/1.73 m²)	135.4 [41.3] (27.4 - 296)
Creatinina a las 48 h (mg%)	0.4 ± 0.11 (0.15 - 0.73)
TFG a las 48 h (ml/min/1.73 m²)	122.6 [38] (62.6 - 252.4)
Diferencia de Cr (mg%)	0.03 [0.06] (-0.47 - 0.16)
Diferencia TFG (ml/min/1.73 m²)	-12.9 ± 24.9 (- 22.8 - 65.1)
Diferencia TFG (%)	- 9 [16.64] (-34.8 – 142)
pRIFLE (Riesgo)	14 (14)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las diferencias de creatinina o filtración glomerular entre los pacientes que no recibieron nefrotóxicos, y los que recibieron uno, dos o tres.

En el análisis multivariado de regresión lineal, la filtración glomerular inicial y el antecedente de deshidratación explicaron el 15.5% de la variación en la creatinina ($p < 0.001$), los resultados del análisis se describen en el cuadro 7.

Cuadro 7 Resultados del análisis de regresión lineal multivariable.

Variable	β [IC95%]	Eta ²	p
Filtración glomerular inicial	0.0005 [0.0001 - 0.0008]	0.099	0.002
Deshidratación	-0.07 [-0.13 - 0.003]	0.055	0.04

Discusión.

Los medicamentos considerados como nefrotóxicos son usados en un gran porcentaje de pacientes pediátricos hospitalizados. En diagnósticos de índole quirúrgica, infecciosa, traumática u oncológica; los nefrotóxicos forman parte de los esquemas de tratamiento. Se conocen bien los efectos indeseables de estos fármacos, siendo el desarrollo de falla renal aguda, si no el más común, el más temido y por lo tanto del que mayor cantidad de literatura existe. Hoy en día no existe un tratamiento específico para la falla renal aguda por lo que la prevención continúa siendo la principal herramienta terapéutica⁽⁶⁾.

Dada la frecuencia de administración de estos medicamentos, decidimos plantear este estudio cuyo objetivo fue determinar si existen cambios significativos en los niveles plasmáticos de creatinina al ingreso y 48 horas después de la administración de medicamentos con reporte conocido de nefrotoxicidad. Se incluyeron 100 pacientes de entre 1 mes y 15 años de edad cuyos diagnósticos de ingreso justificaran la administración de nefrotóxicos; en ellos se tomó una determinación de creatinina sérica basal y otra a las 48 horas posteriores de la administración de nefrotóxicos. Tomando como base los criterios KDIGO ⁽³⁾ se buscó la elevación de creatinina sérica de acuerdo a los criterios de desarrollo de falla renal aguda, así como; en caso de haberla, que factores se encontraban asociados. Lo anterior con el fin de tener un seguimiento por nefrología pediátrica en aquellos pacientes que hubieran desarrollado falla renal, ya que se sabe que existe un aumento en la mortalidad en los pacientes con antecedente de un episodio de falla renal, como documentaron Askenazi y cols ⁽¹⁹⁾ en un estudio longitudinal de 2006.

Dentro de los resultados obtenidos en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las mediciones de creatinina o filtración glomerular entre los pacientes que no recibieron nefrotóxicos y los que recibieron uno, dos o tres de ellos.

Hubo una disminución de la filtración glomerular del 25% o más en 14 pacientes colocándolos en riesgo de daño renal aguda según los criterios de la escala



pRIFLE, representando un 15% del total de pacientes, en contraste con el hasta 25% reportado por Faught y cols en 2015 ⁽⁷⁾.

Dentro de los factores que se evaluaron, la deshidratación tuvo un valor estadísticamente significativo explicando el 15.5% de la variación en las cifras de creatinina. Pudiendo concluir que el estado hídrico del paciente al ingreso tiene más peso para el pronóstico renal que el uso de medicamentos nefrotóxicos. Por tal motivo las condiciones iniciales referentes a la hidratación tanto clínicas como bioquímicas deben ser monitorizadas de manera más precisa para disminuir el riesgo de daño renal. Igualmente, en estos pacientes con dicho factor de riesgo conocido se deben buscar alternativas farmacológicas para sustituir el uso de nefrotóxicos eliminando así este factor nocivo potencialmente modificable.

Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.

Este estudio sienta las bases para una mejor vigilancia de la función renal en nuestros pacientes, ya que se detectó que la presencia de deshidratación es un factor determinante en el desarrollo de falla renal aguda. Teniendo en cuenta este antecedente se pueden modificar otros factores de riesgo como lo es la sustitución de nefrotóxicos por alguna otra opción menos dañina en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar falla renal.

Dentro de las limitantes para la realización del estudio se encuentran la heterogeneidad de la población, ya que los valores de creatinina y filtración glomerular varían entre cada grupo de edad de manera normal acorde a la fisiología renal en cada etapa de la infancia.

Otra limitación del estudio fué que sólo se determinó creatinina a las 48 h, probablemente sea necesario incluir una determinación a las 72 h, así como un examen de orina con microalbuminuria.

La creatinina sérica y la filtración glomerular no son los marcadores óptimos para detección de fallo renal temprano al elevarse de manera tardía posterior a la instauración de la falla renal. Por tal motivo se deben buscar otros marcadores o parámetros para la valoración de la función renal y la detección oportuna del daño renal ⁽⁷⁾.

Los estudios venideros deben categorizar a los pacientes por rango de edad, evitando sesgos atribuibles a características fisiológicas propias del desarrollo normal de la función renal.

Debe buscarse además un marcador de daño renal más preciso, que no se vea afectado por otras variables como la volemia o la masa muscular.

Conclusiones.

- No se encontró asociación entre la administración de medicamentos nefrotóxicos y la variación de creatinina.
- La deshidratación y la filtración glomerular inicial se asocian a la variación de creatinina.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría.

- Debe evaluarse el estado de hidratación y la filtración glomerular previo a la administración de medicamentos nefrotóxicos.

Bibliografía.

1. Khan IH, Catto GR, Edward N, Macleod AM. Acute renal failure: factors influencing nephrology referral and outcome. *QJM*. 1997; 90(12):781-5.
2. TG Feest, A Round, and S Hamad. Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ*. 1993; 306 (6876): 481–483.
3. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007; 71(10):1028-35.
4. Naveda OE, Naveda AF. Sobrecarga hídrica y falla renal en niños con sepsis grave y shock séptico: Un estudio de cohortes. *Arch. Argent Pediatr* 2017; 115 (2): 118-124
5. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(1): 96-101.
6. Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhrman DY, Kellum JA. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? *Pediatr Nephrol*. 2017; 32(1): 59-69.
7. Faught LN, Greff MJ, Rieder MJ, Koren G. Drug-induced acute kidney injury in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80 (4): 901–9.
8. John CM, Shukla R, Jones CA. Using nonsteroidal antiinflammatory drugs in volume-depleted children can precipitate acute renal failure. *Arch Dis Child*. 2007; 92 (6): 524-6.
9. Martínez-Salgado C, López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007; 223 (1): 86-98.
10. Tune BM. Nephrotoxicity of beta-lactam antibiotics: Mechanisms and strategies for prevention. *Pediatr Nephrol* 1997; 11 (6) 768-72
11. Korsten P, Sweiss NJ, Nagorsnik U, Niewold TB, Gröne HJ, Gross O, Müller GA. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a patient with ankylosing spondylitis during therapy with adalimumab. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56 (6): e17-21.



12. Remuzzi G, Ruggenti P. Overview of randomised trials of ACE inhibitors. *Lancet*. 2006; 368 (9535): 555-6
13. de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35 (2): 333-46.
14. Roderick Skinner, PhD, MBChB, FRCPCH. Ifosfamide nephrotoxicity. Albert Q Lam, MD Ed UpToDate Waltham MA: UptodateInc.
<https://www.uptodate.com/contents/ifosfamide-nephrotoxicity> (Acceso: 23 de agosto 2018) de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35 (2): 333-46.
15. Goldstein RS, Mayor GH. Minireview. The nephrotoxicity of cisplatin. *Life Sci* 1983; 32 (7): 685-90.
16. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D y col. United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53 (1 Suppl): S1-374.
17. Price JF, Mott AR, Dickerson HA, Jefferies JL, Nelson DP y cols. Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure: evidence for a pediatric cardiorenal syndrome? *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9(3): 279-84.
18. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int*. 2006 Jan;69(1):184-9.
19. Kellum JA. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney*.
20. Babyak MA. What You See May Not Be What You Get: A Brief, Nontechnical Introduction to Overfitting in Regression-Type Models. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66: 411–421
21. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Facultad de Medicina
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Pediatría.