

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**PREVALENCIA DE LESIÓN RENAL AGUDA Y RIESGO DE MORTALIDAD EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS**

Por

DR. SERGIO ANTONIO RAMÍREZ CORTINAS

**Como requisito para obtener el Grado de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

Marzo 2019

**PREVALENCIA DE LESIÓN RENAL AGUDA Y RIESGO DE MORTALIDAD EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRASPLANTE DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS**

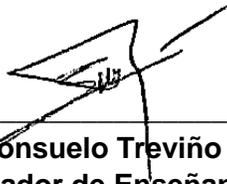
Aprobación de la tesis:



**Dra. Laura Villarreal Martínez
Director de la tesis**



**Dra. Blanca Patricia Gerez Martínez
Co-director de tesis**



**Dr. med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza**



**Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación**



**Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe de Servicio o Departamento**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Este trabajo en especial lo dedico a las personas que me brindaron todo su apoyo durante mi formación profesional.

A mis padres María Guadalupe y Sergio Antonio, quienes son el vivo ejemplo de sacrificio y amor de un padre por sus hijos; siempre han estado apoyándome, y motivándome a seguir adelante en mis proyectos personales y profesionales, sin su apoyo incondicional no sería posible lo que he alcanzado hasta ahora.

A mi hermano Luis Emilio que me ha brindado su apoyo incondicional como amigo y hermano.

A mi novia Sandra, por la ayuda que me brindó en cada detalle de este trabajo; además del apoyo, la paciencia, consejos y cariño constante que me brindó durante la residencia.

A mis directores de tesis, Dra. Laura Villarreal Martínez y Dra. Blanca Patricia Gerez Martínez; gracias por el apoyo total, la paciencia y confianza que me brindaron para realizar este proyecto de tesis.

A todos los profesores del departamento de Pediatría quienes me brindaron sus conocimientos, consejos y experiencias para poder crecer de forma profesional, pero sobre todo crecer como mejor ser humano.

A mis compañeros de generación de residencia que hicieron más amena la estancia durante esta etapa de formación y a quienes les deseo todo el éxito en sus metas.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I

| | |
|------------------|---|
| 1. RESUMEN | 1 |
|------------------|---|

Capítulo II

| | |
|-----------------------|---|
| 2. INTRODUCCIÓN | 4 |
|-----------------------|---|

Capítulo III

| | |
|-------------------------------------|---|
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 9 |
|-------------------------------------|---|

Capítulo IV

| | |
|------------------------|----|
| 4. JUSTIFICACIÓN | 10 |
|------------------------|----|

Capítulo V

| | |
|-----------------------------------|----|
| 5. HIPÓTESIS ALTERNA Y NULA | 11 |
|-----------------------------------|----|

Capítulo VI

| | |
|--------------------|----|
| 6. OBJETIVOS | 12 |
|--------------------|----|

Capítulo VII

| | |
|-----------------------------|----|
| 7. MATERIAL Y METODOS | 13 |
|-----------------------------|----|

Capítulo VIII

| | |
|----------------------------------|----|
| 8. RESULTADOS | 17 |
| Capítulo IX | |
| 9. DISCUSIÓN | 20 |
| Capítulo X | |
| 10. CONCLUSIÓN | 23 |
| Capítulo XI | |
| 11. ANEXOS | 24 |
| Capítulo XII | |
| 12. BIBLIOGRAFÍA | 29 |
| Capítulo XII | |
| 13. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO | 31 |

CAPÍTULO I

RESUMEN

Antecedentes

En la actualidad se ha observado un incremento en la supervivencia de niños con enfermedad oncológica, en atención especial con opción terapéutica el trasplante de células hematopoyéticas ha aumentado la tasa de supervivencia desde los años 80. Es importante examinar las complicaciones relacionadas con el trasplante de células hematopoyéticas, una de las complicaciones que se ha relacionado con la tasa de mortalidad es la lesión renal aguda posterior al trasplante. A la fecha se reporta una incidencia de lesión renal aguda posterior a trasplante de células hematopoyéticas entre el 26 al 42% como causa multifactorial, sin lograr determinar una causa específica relacionada con la mortalidad.

Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo donde se incluyeron pacientes en edad de 0 a 16 años con diagnóstico de leucemia o linfoma en quienes su opción terapéutica fue el trasplante de células hematopoyéticas. Como objetivo general determinar la prevalencia de lesión renal aguda y su relación con la mortalidad post trasplante. Se valoró mediante la estimación de tasa de filtración glomerular con creatinina sérica durante los primeros 100 días posterior a trasplante y se clasificó los eventos de lesión renal aguda en la escala de pRIFLE.

Resultados

De una N de 41 sujetos estudiados se obtuvieron las características demográficas, con predominio del sexo masculino con 27 sujetos (65.9%) y 14 sujetos (34.1%) de sexo femenino. Actualmente se encuentran en vigilancia 22 (53.7%) pacientes y 19 (46.3%) fallecidos.

El principal diagnóstico es la leucemia linfoblástica aguda de células B y la recaída de médula ósea como principal indicación para realizar trasplante de células hematopoyéticas. El tipo de trasplante con mayor frecuencia realizado es el haploidéntico (35, 85.4%).

Se compararon la población fallecida con 3 grupos y la escala pRIFLE para lesión renal aguda de acuerdo con los días post trasplante, grupo 1 del día 0 a +30, grupo 2 del día +30 a +60, grupo 3 del día +60 a +100.

Se encontró en los grupos variabilidad de la tasa de filtración glomerular, además de un aumento de 17.1% a 29.3% de sujetos que presentaron lesión renal aguda en el segundo grupo correspondiente a día +30 a +60 representando una p con valor a 0.084.

La sobrevida observada en este estudio es de 2.95 años (DE \pm 1.81), no se encontró un valor de p significativo para relación de las demás variables con mortalidad y factores de riesgo para lesión renal aguda.

Conclusiones

Se concluye que la variación de la tasa de filtración glomerular durante los primeros 100 días puede tener una relación con aumento en la mortalidad de los pacientes de nuestro estudio, en especial durante los días +30 y +60 post trasplante. Se requiere un mayor número de pacientes a incluir en futuros estudios para obtener resultados con valor de p significativo.

Con los resultados encontrados en esta población estudiada da pauta para recomendar la vigilancia estrecha de la función renal en pacientes post trasplante de células hematopoyéticas además de evitar factores conocidos para desarrollar variaciones en la tasa de filtración glomerular que pudieran repercutir en la mortalidad.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil se reporta una incidencia en los Estados Unidos de 1 caso por cada 7000 niños en edad de 15 años o menores. En contraste con población adulta en donde predominan los tumores sólidos; alrededor del 40% del cáncer infantil es por enfermedades hematológicas (leucemia y linfoma). La leucemia es la enfermedad maligna más frecuente que ocurre en la infancia y comprende el 30% de todos los tipos de cáncer en niños. [1] El linfoma es la tercera causa más frecuente de malignidad en niños con una prevalencia entre 12 y 15%. [2].

En los últimos 50 años se ha observado un incremento en la supervivencia de niños con leucemia; en la era previa a la quimioterapia la edad media de sobrevivida era de 3 meses; actualmente en países desarrollados los niños con reciente diagnóstico de leucemia la tasa de sobrevivida a 5 años sobrepasa el 80%. Existen diferentes terapéuticas incluyendo quimioterapia y trasplante de células hematopoyéticas; los niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda bajo régimen actual de quimioterapia tienen una probabilidad del 95% de completa remisión a las 4 semanas. [1]

El trasplante de células hematopoyéticas es el tratamiento de elección en diferentes neoplasias hematológicas y enfermedades metabólicas o inmunológicas. El trasplante de células hematopoyéticas es un procedimiento que consiste en infundir células madre de un donador a un huésped; cuando el donador y huésped

son diferente persona el término del procedimiento es trasplante alogénico, el efecto curativo se basa en la utilización de quimioterapia como acondicionamiento con la función de erradicar enfermedad e inmunosupresora para evitar el rechazo de injerto; los trasplantes alogénicos más frecuentemente utilizados son aquellos en los que el donante es hermano histocompatible o HLA-idéntico (del inglés *Human Leukocyte Antigens*). El trasplante haploidéntico (mitad idéntico) se utilizan células con identidad HLA solo parcial con el paciente, proveniente típicamente de la madre, padre, hermano o un hijo. Si el donador y huésped es la misma persona se denomina autólogo. [3, 4]

Con los avances tecnológicos en la actualidad en determinación de HLA, regímenes menos tóxicos, detección temprana de enfermedades y comorbilidades han aumentado la tasa de sobrevivencia de estos pacientes en los últimos años; en niños con leucemia aguda la tasa de sobrevivencia ha aumentado de finales de los años 80 reportada en 35% a la actualidad en 58%; a pesar de la mejoría en sobrevivencia es importante examinar las complicaciones post trasplante que contribuyan a mayor mortalidad; las complicaciones principales son infecciones, enfermedad injerto contra huésped, afección pulmonar, hepática y renal. [3, 4, 5]

El daño renal en pacientes con cáncer frecuentemente es de origen multifactorial, es aun útil considerar causas pre renales, intrínsecas o post renales, la causa más común asociada es pre renal. A pesar de que muchos tipos de cáncer sólido y hematológico pueden involucrar el parénquima renal las secuelas no suelen ser prominentes. [7]

La causa de lesión renal asociada a trasplante puede ser categorizada de acuerdo con el tiempo después de realizarse el trasplante; en los primeros días los pacientes están en riesgo por síndrome de lisis tumoral y toxicidad de infusión de médula ósea. En las primeras semanas de trasplante mieloablatoivo los pacientes están en riesgo en muchas formas para lesión renal incluyendo causas pre renales (vómito y diarrea) con resultado del régimen de condicionamiento o enfermedad aguda de injerto contra huésped. [6,7]

La exposición a varios agentes nefrotóxicos como anfotericina, aminoglucósidos, inhibidores de calcineurina y el desarrollo de trombocitopenia y neutropenia que pueden condicionar estado de shock hemorrágico o séptico pueden predisponer al desarrollo de necrosis tubular aguda. La uropatía obstructiva es rara, pero puede presentarse a causa de cistitis hemorrágica severa (resultado de uso de ciclofosfamida, infecciones por adenovirus o virus BK) o por infección fúngica en el sistema colector. [7]

En 1989 un estudio realizado por Zager et al. se documentó por primera vez la incidencia en lesión renal aguda en adultos y niños después de un trasplante de células hematopoyéticas; reportando que un 53% de los pacientes desarrollaron lesión renal aguda con una reducción mayor de 50% en la tasa de filtración glomerular; en los pacientes pediátricos críticamente enfermos todos los estadios de lesión renal aguda se asociaron a un aumento de riesgo en mortalidad, en este primer estudio se determinó además una mortalidad de 84% en adultos con lesión renal comparado con un 17% sin presentar un evento agudo renal. [6]

Gruss et al en 1995 en un estudio retrospectivo determinaron la presencia de lesión renal aguda en adultos en el 26% de 275 pacientes analizados (36% en trasplante alogénico y 6% en trasplante autólogo) esto determinado por creatinina sérica basal. La mayoría de los eventos de lesión renal aguda se desarrollaron en el primer mes posterior al trasplante (81%), las causas primarias fueron atribuidas a causas multifactoriales; de forma secundaria fue por el uso de fármacos nefrotóxicos. [8]

En la mayoría de los estudios revisados, la lesión renal aguda ocurrida posterior a trasplante fue capturada en los primeros 3 meses post trasplante, demostrando como corte ideal 100 días para evaluar la mayoría de los eventos de lesión aguda. [4, 8, 10, 11]

En el año 2016 un estudio realizado por Kizilbash et al; reportaron la incidencia de lesión renal aguda en pacientes pediátricos posterior a trasplante de células hematopoyéticas y su impacto en varios estadios de lesión renal; la información actual sobre pacientes pediátricos es muy limitada, con una incidencia entre 26.4% a 42%. Se ha encontrado una relación con el grado de lesión renal aguda post trasplante aumentando la tasa de mortalidad afectando en la tasa de sobrevida de estos pacientes. [4]

Según las guías propuestas por la KDIGO-AKI en 2012 se define la lesión renal aguda como un descenso abrupto en la función renal de causa multifactorial, la tasa de filtración glomerular es ampliamente aceptada como índice de función renal; es difícil determinar con precisión la tasa de filtración glomerular,

recomendando varios parámetros para su medición como el aumento de creatinina sérica, el volumen urinario y la estimación de tasa de filtración glomerular. Se propone criterios de pRIFLE para clasificación de lesión renal aguda en pacientes pediátricos (p, pediatric; R, riesgo de disfunción renal; I, lesión renal; F, falla en la función renal; L, pérdida de función renal; E, enfermedad renal crónica). [11, 13] (Gráfico 1)

La progresión a enfermedad renal crónica (ERC) posterior a trasplante de células hematopoyéticas se reporta una incidencia amplia entre 3.6 a 89%; el amplio rango puede ser relacionado con la variabilidad en definiciones de ERC y la población estudiada. La presencia de ERC con subsecuente hipertensión, proteinuria y elevado riesgo de enfermedad cardiovascular ha sido señalada como posible causa de pobre pronóstico. [9]

El mecanismo el cual la lesión renal aguda contribuye a un aumento en la mortalidad en la actualidad no es totalmente comprendido; sobrecarga hídrica, anomalías en la coagulación, aumento en incidencia de sepsis con falla orgánica múltiple y/o disfunción inmune mediada por citocinas son algunas de las causas propuestas. El daño permanente a otros órganos vitales causados por lesión renal aguda, además del potencial reversible de la lesión en donde la creatinina sérica regresa al basal posterior a evento agudo, pudiera ser causa del descenso en tasa de supervivencia a largo plazo. [12, 13]

CAPÍ

TULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha observado recientemente mayor interés sobre las complicaciones posteriores a trasplante de células hematopoyéticas debido al aumento de tasa de supervivencia de estos pacientes, una de las complicaciones que se han asociado como un aumento en el riesgo de mortalidad son los eventos de lesión renal aguda posterior al trasplante.

En la actualidad la mayoría de los artículos publicados tratan sobre población adulta, recientemente se han publicado artículos relacionados con la incidencia de lesión renal aguda en pacientes pediátricos, sin embargo, la información sobre pacientes pediátricos continúa siendo limitada.

La incidencia de lesión renal aguda estimada en pacientes pediátricos varía entre 26.4 a 42%, en nuestro hospital ha aumentado el número de trasplantes de células hematopoyéticas desde el año 2011 a la fecha.

La población de nuestro hospital y población mexicana no cuenta con un estudio relacionado con los eventos de lesión renal aguda y su impacto sobre la mortalidad.

CAPÍ

TULO IV

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años han mejorado las terapias de enfermedades neoplásicas en la infancia que han aumentado la incidencia en supervivencia. A pesar de la mejoría en tratamientos la mortalidad posterior a trasplante de células hematopoyéticas permanece sustancial, por tal motivo es importante examinar las complicaciones que contribuyan a mayor mortalidad.

La mayoría de los estudios analizados se compara población adulta y no hispana por lo que se propone con este estudio investigar los eventos de lesión renal aguda posterior a trasplante de células hematopoyéticas en pacientes pediátricos de población mexicana, identificar factores de riesgo para el aumento de mortalidad y establecer prevalencia de lesión renal aguda en esta población de pacientes.

CAPÍ

TULO V

HIPÓTESIS ALTERNA

La sobrevida de niños posterior a un trasplante de células hematopoyéticas disminuye significativamente a mayor grado de severidad de lesión renal aguda en los primeros 100 días post-trasplante.

HIPÓTESIS NULA

La sobrevida de niños posterior a trasplante de células hematopoyéticas no se altera de acuerdo al grado de severidad de lesión renal aguda en los primeros 100 días post-trasplante.

CAPI

TULO VI

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar prevalencia de eventos de lesión renal aguda y asociación con aumento de mortalidad posterior a trasplante de células hematopoyéticas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar factores de riesgo asociados a desarrollar lesión renal aguda posterior a trasplante de células hematopoyéticas

Determinar la prevalencia de lesión renal aguda en pacientes posterior a trasplante de células hematopoyéticas.

Determinar sobrevida de pacientes con lesión renal aguda post trasplante.

CAPÍ

TULO VII

MATERIALES Y METODOS

Población de estudio

Fue un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de pacientes con edad de 0 a 16 años, sexo indistinto con diagnóstico de leucemia o linfoma en quienes se realizó trasplante de células hematopoyéticas entre los periodos de 1 de enero de 2011 al 30 de septiembre de 2018 en las instalaciones del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en la ciudad de Monterrey, N.L. México.

Para la selección de sujetos se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos en edad de 0 – 16 años
- Sexo indistinto
- Pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma post - trasplante de células hematopoyéticas
- Pacientes que se haya realizado trasplante de células hematopoyéticas en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”
- Realización de trasplante en el periodo comprendido de 1 de enero de 2011 a 30 de septiembre de 2018

CAPÍ

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de otras enfermedades que no incluya leucemia o linfoma
 - No realización del trasplante en el periodo establecido
 - Enfermedad renal previa a realizar trasplante
- Criterios de eliminación:
- Registros y expedientes incompletos
 - Seguimiento post trasplante en otra institución de salud.

Variables principales:

- Edad
- Sexo
- Somatometría (Talla, peso, índice de masa corporal)
- Diagnóstico de enfermedad de base
- Fecha de diagnóstico de enfermedad de base
- Medicamentos y terapéutica empleada previo a trasplante
- Tiempo de duración de tratamiento previo a trasplante
- Régimen de acondicionamiento
- Indicación de trasplante
- Tipo de trasplante realizado
- Cantidad de células infundidas durante el trasplante
- Tiempo de inmunosupresión posterior a trasplante
- Eventos de internamiento en terapia intensiva
- Eventos de sepsis y uso de antibióticos con potencial nefrotóxico
- Eventos de lesión renal aguda posterior al trasplante

- Tipo y clasificación de enfermedad injerto contra huésped
- Estimación de tasa de filtración glomerular

Se realizaron la captura de datos y variables mediante la revisión de expedientes en base a la lista proporcionada por el departamento de Hematología de pacientes con trasplante de células hematopoyéticas realizados en el periodo de 1 de enero de 2011 a 30 de septiembre de 2018.

Se clasificaron a los pacientes de acuerdo con las variables demográficas, su diagnóstico de base, la terapéutica empleada previo al trasplante, el régimen de acondicionamiento previo al trasplante; la indicación, tipo de trasplante y cantidad de células infundidas, así como el tiempo de inmunosupresión posterior al trasplante. Se tomaron en cuenta variables como eventos relacionados con lesión renal como eventos de sepsis y uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, internamiento en unidad de terapia intensiva y co-morbilidades relacionadas al trasplante como el tipo y clasificación de enfermedad injerto contra huésped.

Los exámenes de laboratorio capturados fueron creatinina sérica basal previo al trasplante y post trasplante, con un seguimiento en un tiempo de 100 días (3 meses) después de trasplante. Se determinaron las variaciones en la tasa de filtración glomerular post trasplante mediante la ecuación de estimación basada en creatinina sérica $[K (0.431) \times \text{talla} / \text{creatinina plasmática}]$ y se colocaron en 3 grupos; grupo pRIFLE1, grupo pRIFLE2 y grupo pRIFLE3 que corresponde a los días 0 a +30, +30 a +60 y +60 a +100 respectivamente post-trasplante, estos valores se compararon con creatinina y tasa de filtración glomerular base previo a trasplante;

posteriormente se agruparán los datos y eventos de lesión renal aguda de acuerdo a la clasificación de la escala pRIFLE (p, pediatric; R, riesgo de disfunción renal; I, lesión renal; F, falla en función renal; L, pérdida de función renal; E, enfermedad renal). (Gráfico 1)

Mediante las variables a estudiar se identificaron los factores de riesgo relacionados con los eventos de lesión renal aguda posterior a trasplante de células hematopoyéticas y su relación con la tasa de mortalidad y tasa de supervivencia de estos pacientes.

Análisis Estadístico

Se realizó el análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas. Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión según corresponda para variables numéricas y continuas.

El análisis de grupos se realizó usando prueba de Chi cuadrada y T student para variables dicotómicas, prueba de Mann Whitney para variables paramétricas y prueba de T student para variables numéricas continuas.

Las pruebas de normalidad se realizaron con una prueba de KolmogorovSmirnov. Se consideró $p < 0.05$ como significativa, se utilizó SPSS versión 20.0 para el análisis estadístico.

CAPÍTULO VIII

RESULTADOS

Se incluyeron un total 41 de 53 sujetos proyectados, los 12 excluidos correspondían a otros diagnósticos y registros incompletos. De la N total incluidos, 27 (65.9%) fueron de sexo masculino y 14 (34.1%) de sexo femenino.

Actualmente se encuentran en vigilancia 22 (53.7%) pacientes y 19 (46.3%) fallecidos. La leucemia linfoblástica aguda de células B es el principal diagnóstico de nuestra población correspondiente a 24 (58.5%) pacientes, se incluyeron 11 (26.7%) casos de leucemia mieloide aguda, un (2.4%) caso de leucemia mieloide crónica y el resto correspondiente a linfoma linfoblástico B (4, 9.8%) y linfoma de Hodgkin (1, 2.4%). La indicación de trasplante de células hematopoyéticas predominante fue la recaída de la médula ósea en el 65.9% (27) de la población estudiada.

Se encontró hasta 35 (85.4%) casos de trasplante haploidéntico, 6 (14.6%) de trasplante alogénico y en periodo establecido no se realizaron trasplantes autólogos. El resto de las variables demográficas se describen en la Tabla 1.

Durante el periodo estudiado se obtuvo de los expedientes la creatinina basal previo a realizar el trasplante. Ninguno de los sujetos analizados tenía lesión renal previo al trasplante representando la media de creatinina basal en 0.26 mg/dl (DE \pm 0.16) y media de tasa de filtración glomerular estimada de 185.75 ml/min/1.73 m² (DE \pm 54.36). (Tabla 2)

Se realizó una comparación de los 3 grupos asignados en la escala de pRIFLE de acuerdo con los días post trasplante (Tabla 3); del primer grupo

(pRIFLE1) se observó que 18 sujetos (43.9%) no presentaron disminución mayor del 25% de la tasa de filtración glomerular y se catalogaron como un resultado normal; 14 sujetos (34.1%) disminuyó su tasa de filtración glomerular presentando riesgo (R) para lesión renal aguda, 7 sujetos (17.1%) con lesión (I) y 2 (4.9%) con falla renal aguda (F), realizando comparación con el grupo de fallecidos no se obtuvo un valor de p significativo ($p=0.986$).

Del segundo grupo (pRIFLE2) se mantuvo el mismo número de sujetos con resultado normal en comparación con el grupo 1; sin embargo, se observó un aumento en pacientes con lesión (I) de 17.1% a 29.3%. En este grupo se detecta el fallecimiento de 2 sujetos entre los días 30 y 60 post trasplante los cuales durante los primero 30 días del trasplante presentaron riesgo (R) y falla renal (F) respectivamente. Se obtiene un valor de p cercano a significancia ($p=0.084$).

En el tercer grupo (pRIFLE3) los resultados son similares al grupo 1 de toda la población y en la comparación con los sujetos fallecidos; se agregan 2 fallecimientos entre los días +60 y +100 post trasplante para un total de 4 que no se incluyeron en la tabla 1. Uno de los sujetos durante los primeros 60 días presentó en 2 ocasiones valores de tasa de filtración glomerular con lesión renal (I), el segundo sujeto durante los primeros 30 días se catalogó en riesgo para lesión renal (R) con evolución desfavorable a presentar falla renal aguda (F) documentándose insuficiencia renal aguda como una de las causas de defunción.

La frecuencia de sujetos fallecidos durante los primeros 100 días post trasplante fue de 4 (21.1%) y 15 sujetos (78.9%) que fallecieron con más de 100 días post trasplante.

Se determinó una media de lesión renal aguda de la población total en 23.5%, observándose mayor frecuencia en el segundo grupo con prevalencia de 31.7%. No hubo sujetos con lesión renal aguda por más de 4 semanas ni sujetos con lesión renal crónica o que requirieran terapia de sustitución renal.

En el grupo de los pacientes en vigilancia se observó de igual manera que los sujetos sobrevivientes no presentaron falla renal (F) posterior al día +30, además de observarse mayor frecuencia de los sujetos que no presentaron variación en su tasa de filtración glomerular (N) en los 3 grupos, sin embargo, no se pudo determinar un valor de p significativo. (Tabla 3)

Realizando el análisis estadístico con las demás variables no se encontró un valor de p significativo para su relación con mortalidad y relación con factores de riesgo para desarrollar lesión renal aguda.

Como causa principal de defunción en la población de nuestro estudio tuvo mayor frecuencia eventos de sepsis o choque séptico (15, 78.9%)

La sobrevida reportada para la población de este estudio es de 2.95 años (DE \pm 1.81).

CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN

El incremento actual de pacientes en edad pediátrica sobrevivientes a trasplante de células hematopoyéticas ha aumentado el interés en monitorización a largo plazo de los efectos adversos del trasplante.

Actualmente, 65-70% de los trasplantes de células hematopoyéticas se realiza en enfermedades malignas de alto y bajo riesgo, pero a pesar de los avances de la terapéutica empleada y el manejo post trasplante la lesión renal aguda permanece como una complicación común. La incidencia reportada en 2017 por Rupesh et al. es del 21-50%, con 5-10% de niños en que fue necesario la terapia de reemplazo renal. [14]

Una de las fortalezas de este estudio es el análisis de población pediátrica latina determinándose una incidencia de lesión renal del 23.5% catalogándose dentro del rango reportado en la literatura, aunque es menor reportada por otros estudios con una variación de 26 a 42%, en este estudio no se reportaron pacientes con terapia de reemplazo renal.

En el estudio presentado por Kizilbash et al. en el 2016 utilizaron la escala de pRIFLE para investigar la incidencia de lesión renal durante los primeros 100 días post trasplante determinando que la sobrevida era menor en pacientes con estadios

I, F y L (4). Comparado con nuestro estudio no determinó un valor de p significativo

($p=0.084$) para lesión renal aguda y su mortalidad, pero si cercano que pudiera indicar su estrecha relación sobre todo durante el periodo comprendido del día +30 a +60 post trasplante.

Se observó además que las defunciones en nuestra población ocurrieron a partir del día +30; las 4 defunciones reportadas durante los primeros 100 días post trasplante presentaron riesgo (R), lesión (I) y falla renal aguda (F).

En la literatura se determina que una reducción del riesgo para mortalidad en pacientes con lesión renal aguda post trasplante se ha relacionado con cada ml/min/1.73 m² que aumenta de la tasa de filtración glomerular [14, 15, 16]. De la población en vigilancia de nuestro estudio se observa que posterior al día +30 ninguno de los sujetos presentó falla renal (F) y la mayor frecuencia de los sujetos no presentaron un descenso de la TFG catalogándose como normal; a pesar de esta observación se obtuvo un valor de p cercano a significancia ($p=0.084$) en el segundo grupo.

Es bien estudiado las variables que pudieran determinar factores de riesgo para lesión renal aguda; condiciones preexistentes, el proceso de acondicionamiento y las co-morbilidades post trasplante. Los estudios existentes para identificar factores de riesgo para lesión renal aguda posterior a trasplante de células hematopoyéticas son limitados y con resultados inconclusos. Las diferencias entre los estudios de población pediátrica se han asociado al número pequeño de pacientes incluidos en los estudios, a la gran cantidad de factores de

riesgo identificados y la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas [14, 15, 16, 17, 18].

A cerca de la población de este estudio no se pudo determinar valores significativos que estuvieran asociados a desarrollar lesión renal aguda y que contribuyeran a un aumento en la mortalidad.

La causa de defunción de nuestra población es similar a lo reportado en la literatura, predominando la causa asociada a sepsis como la de mayor frecuencia.

CAPÍTULO X

CONCLUSIÓN

Se concluye que la variación de la tasa de filtración glomerular durante los primeros 100 días puede tener una relación con aumento en la mortalidad de los pacientes de nuestro estudio, en especial durante el periodo comprendido de los días +30 a +60 post trasplante. Se requiere un mayor número de pacientes a incluir en futuros estudios para obtener resultados con valor de p significativo en relación a factores de riesgo asociados a lesión renal aguda.

Con los resultados encontrados en esta población estudiada da pauta para recomendar la vigilancia estrecha de la función renal en pacientes post trasplante de células hematopoyéticas además de evitar factores que contribuyan a variaciones en la tasa de filtración glomerular que pudieran repercutir en la mortalidad.

A causa de la poca información y la heterogeneidad de variables y población es necesario el aporte de mayores estudios además de protocolos estandarizados para trasplante de células hematopoyéticas y sus complicaciones en población pediátrica.

CAPÍTULO XI

ANEXOS

| Gráfico 1. Clasificación pRIFLE para daño renal agudo | | |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| ESTADIOS | TASA DE FILTRACION GLOMERULAR | DIURESIS |
| RISK (R) | Disminución 25 % | <0.5 ml/kg/hora por 8 horas |
| INJURY (I) | Disminución 50% | <0.5 ml/kg/hora por 16 horas |
| FAILURE (F) | Disminución 75% o <35 ml/min/1.73 m ² | <0.3 ml/kg/hora por 24 horas o anuria >12 horas |
| LOSS (L) | Insuficiencia renal >4 semanas | |
| END STAGE (E) | Insuficiencia renal >3 meses | |

| Tabla 1. Características demográficas (N=41) | |
|-----------------------------------------------------|------------------|
| Variable | Resultado |
| Sexo, n, % | |
| Masculino | 27 (65.9 %) |
| Femenino | 14 (34.1 %) |
| Estatus actual, n, % | |
| Vigilancia | 22 (53.7 %) |
| Masculino | 16 (72.7%) |
| Femenino | 6 (27.2 %) |
| Fallecidos | 19 (46.3%) |
| Masculino | 11 (57.8 %) |
| Femenino | 8 (42.1 %) |

| | |
|----------------------------------|-------------|
| Diagnóstico de base, n, % | |
| LLA B | 24 (58.5 %) |
| LMA | 11 (26.7 %) |
| LMA M0 | 1 (2.4 %) |
| LMA M1 | 1 (2.4 %) |
| LMA M2 | 2 (4.9 %) |
| LMA M3 | 3 (7.3 %) |
| LMA M4 | 1 (2.4 %) |
| LMA M5 | 3 (7.3 %) |
| LMC | 1 (2.4 %) |

| | |
|----------------------------------------------|----------------------------|
| Linfoma linfoblástico B | 4 (9.8 %) |
| Linfoma no Hodgkin | 1 (2.4 %) |
| Indicación de trasplante, n, % | |
| Recaída a médula ósea | 27 (65.9 %) |
| Riesgo alto | 12 (29.3 %) |
| Enfermedad refractaria a tratamiento | 2 (4.9 %) |
| Tipo de trasplante, n, % | |
| Haploidéntico | 35 (85.4 %) |
| Alogénico | 6 (14.6 %) |
| Autólogo | 0 (0 %) |
| Edad de trasplante, m, DE | 8.46 años, DE \pm 3.9 |
| Índice de masa corporal, m, DE | 17.45, DE \pm 2.9 |
| Régimen de acondicionamiento, n, % | |
| Cy, Flu, Bu | 27 (65.9 %) |
| CFM, Flu, Bu | 3 (7.3 %) |
| CFM, Flu, ATG | 1 (2.4 %) |
| Cy, Flu | 4 (9.8 %) |
| CFM, Flu | 1 (2.4 %) |
| Cy, Mel | 2 (4.9 %) |
| Cy, Flu, Mel | 1 (2.4 %) |
| Cy, Flu, Bu, Alemtuzumab | 1 (2.4 %) |
| Cy, Flu, ATG | 1 (2.4 %) |
| Células infundidas, m, DE | 11.1x10 (6), DE \pm 3.62 |
| Radioterapia, n, % | |
| Si | 6 (14.6 %) |
| No | 35 (85.4 %) |
| Inmunosupresión post trasplante, n, % | |
| Ciclosporina | 23 (56.1 %) |
| Ciclosporina- MFM | 18 (43.9 %) |

| | |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| Internamiento en UTIP post trasplante, n, % | |
| Si | 7 (17.1 %) |
| No | 34 (82.9 %) |
| Complicaciones / Eventos de sepsis, n, % | |
| Cistitis hemorrágica | 9 (22 %) |
| Virus BK | 4 (9.8 %) |
| Citomegalovirus | 3 (7.3 %) |
| Infección origen fúngico | 2 (4.9 %) |
| Piel y mucosas | 6 (14.6 %) |
| Infección de vías urinarias | 3 (7.3 %) |
| Infección relacionada a CVC | 1 (2.4 %) |
| Pulmonar | 1 (2.4 %) |
| Neutropenia febril sin causa aislada | 6 (14.6 %) |
| Ninguna | 10 (24.4 %) |
| Antibióticos terapéuticos post trasplante, n, % | |
| Vancomicina / Imipenem | 15 (36.6 %) |
| Imipenem | 6 (14.6 %) |
| Vancomicina / Meropenem | 2 (4.9 %) |
| Ceftazidima / Amikacina | 2 (4.9 %) |
| Ciprofloxacino | 3 (7.3 %) |
| Levofloxacino | 3 (7.3 %) |
| Cefixima | 1 (2.4 %) |
| Ninguno | 9 (22 %) |
| Antifúngico terapéutico post trasplante, n, % | |
| Fluconazol | 15 (36.6 %) |
| Anfotericina B | 2 (4.9 %) |
| Voriconazol | 1 (2.4 %) |
| Caspofungina | 1 (2.4 %) |
| Enfermedad injerto contra huésped, n, % | |
| Piel | 27 (65.7%) |
| Grado 1 | 15 (36.6%) |
| Grado 2 | 8 (19.5%) |
| Grado 3 | 4 (9.8%) |
| Digestivo | 6 (14.6%) |
| Pulmonar | 1 (2.4%) |
| Hepático | 1 (2.4%) |
| Ninguno | 11 (26.8%) |
| Causas de defunción (n=19), n, % | |
| Sepsis | 15 (78.9 %) |
| Insuficiencia respiratoria | 2 (10.4 %) |
| Insuficiencia renal | 1 (5.2 %) |

| | |
|-------------------------------------------------|--------------------------|
| Recaída enfermedad | 1 (5.2 %) |
| Defunciones post trasplante (n=19), n, % | |
| <100 días | 4 (21.1 %) |
| >100 días | 15 (78.9 %) |
| Sobrevida, m, DE | 2.95 años, DE \pm 1.81 |

| Tabla 2. Media de creatinina (mg/dl) y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Variable | Resultado |
| Basal, m, DE | |
| Creatinina | 0.26 DE \pm 0.16 |
| TFGe | 185.75 DE \pm 54.36 |
| Día 0 a +30, m, DE | |
| Creatinina | 0.45 DE \pm 0.21 |
| TFGe | 140.76 DE \pm 58.73 |
| Día +30 a +60, m, DE | |
| Creatinina | 0.55 DE \pm 0.88 |
| TFGe | 137.61 DE \pm 53.95 |
| Día +60 a +100, m, DE | |
| Creatinina | 0.39 DE \pm 0.23 |
| TFGe | 144 DE \pm 53.36 |

| Tabla 3. Comparación pRIFLE y mortalidad, (N=41) | | | | |
|---------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Variable | Resultado n, % | Fallecidos (n=19) n, % | Vigilancia (n=22) n, % | <i>P</i> |
| pRIFLE1 (Día 0 a +30) | | | | |
| Normal | 18 (43.9 %) | 8 (42.1 %) | 10 (45.4 %) | 0.986 |
| Risk (R) | 14 (34.1 %) | 7 (36.8 %) | 7 (31.8 %) | |
| Injury (I) | 7 (17.1 %) | 3 (15.7 %) | 4 (18.8 %) | |
| Failure (F) | 2 (4.9 %) | 1 (5.2 %) | 1 (4.5 %) | |
| Loss (L) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | |
| End Stage (E) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | |
| Lesión renal aguda (I / L) | 9 (22 %) | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------|-------------|------------|-------------|-------|
| pRIFLE2 (Día +30 a +60) | | | | |
| Normal | 18 (43.9 %) | 5 (26.3 %) | 13 (59.2 %) | 0.084 |
| Risk (R) | 8 (19.5 %) | 3 (15.7%) | 5 (22.7%) | |
| Injury (I) | 12 (29.3 %) | 8 (42.1 %) | 4 (18.1 %) | |
| Failure (F) | 1 (2.4 %) | 1 (5.2 %) | 0 (0 %) | |
| Loss (L) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | |
| End Stage (E) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | |
| Lesión renal aguda (I / L) | 14 (31.7 %) | | | |
| pRIFLE3 (Día +60 a +100) | | | | |
| Normal | 15 (36.6 %) | 5 (26.3 %) | 10 (45.4 %) | 0.214 |
| Risk (R) | 15 (36.6 %) | 6 (31.5 %) | 9 (40.9 %) | |
| Injury (I) | 6 (14.6 %) | 3 (15.7 %) | 3 (13.6 %) | |
| Failure (F) | 1 (2.4 %) | 1 (5.2 %) | 0 (0 %) | |
| Loss (L) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | |
| End Stage (E) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) | |
| Lesión renal aguda (I / L) | 7 (17 %) | | | |

CAPÍTULO XII

BIBLIOGRAFÍA

1. Hutter, John. Childhood leukemia. Pediatrics in review 2010; 31; 234.
2. Buhtoiarov, Iliia. Pediatric Lymphoma. Pediatrics in review 2017; 38; 410
3. Guilcher, Gregory. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents. Pediatrics in review 2016; 37, 4.

4. Kizilbash, Sarah et al. Acute Kidney Injury and the risk of Mortality in Children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22, 2016; 1264-1270
5. Gooley, TA et al. Reduced Mortality after Allogenic Hematopoietic Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363, 2091-2101.
6. Zager RA et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *American Journal of Kidney Disease*, 1989; 13; 210-216.
7. Humphreys Benjamin et al. Renal Failure Associated with Cancer and its treatment: an update. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005, 16 (1) 151-161
8. Gruss, Bernis et al. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *American Journal of Nephrology*. 1995; 15:473-479.
9. Lopes, Jorge et al. Acute Kidney Injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplantation*. 1991; 7:383-388
10. Ando, Mori et al. A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2010; 45: 1427-1434.
11. Didsbury MS et al. A systematic review of acute kidney injury in pediatric allogenic hematopoietic stem cell recipients. *Pediatric transplantation*. 2015; 19:460-470

12. Schwartz GJ et al. New equations to estimate GFR in children with CKD, JASN, 2009; 53: 197-202.
13. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. KDIGO. 2012, Vol2.
14. Rupesh R. et al. Hematopoietic stem cell transplantation and acute kidney injury in children: A comprehensive review. Pediatric transplantation. 2017; 21:e12935.
15. Hazar V. et al. Renal function after hematopoietic stem cell transplantation in children. Pediatric Blood & cancer 2009; 53:197-202
16. Kist-van Holthe JE. et al. Bone marrow transplantation in children; consequences for renal function shortly after and 1 year post-BMT. Bone Marrow Transplant, 1998; 22:559-564.
17. Patzer L. et al. Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood. Pediatr Nephrol. 2003; 18:623-635
18. Grönroos M. Long-term renal function following bone marrow transplantation. Bone marrow Transplant 2007; 39:717-723.

CAPITULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Sergio Antonio Ramírez Cortinas

Candidato para el Grado de Especialista en Pediatría

Tesis: “Prevalencia de lesión renal aguda y riesgo de mortalidad en pacientes pediátricos con trasplante de células hematopoyéticas”

Campo de estudio: Ciencias de Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en San Pedro, Coahuila el 23 de enero de 1989. Hijo de Sergio Antonio Ramírez Reyes y María Guadalupe Cortinas Agüero.

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido de Médico Cirujano y Partero en 2014