

# Función renal en pacientes pediátricos con trasplante alógénico de progenitores hematopoyéticos

D. Carrillo • M. A. Wietstruck • F. De Barbieri • P. Zambrano

## ABSTRACT

### Renal function in pediatric patients with allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation

Patients with hematopoietic stem cell transplantation can develop some degree of renal failure. The aim of this descriptive study is to evaluate markers of kidney injury in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between 1991 and 2011. **Patients and Method:** A descriptive study of pediatric patients with allogeneic transplant of hematopoietic precursors between 1991 and 2011. The patients were between 1 month and 18 years of age at the time of the study and had at least 6 months of follow up. Clinical and nutritional history, continuous blood pressure monitoring (ABPM), urine tests, proteinuria, creatinine and renal and bladder ultrasonography imaging were evaluated. **Results:** During this period 65 patients were transplanted, of which 13 patients were included. 46% (n = 6) showed diverse degrees of renal compromise defined by altered renal parenchymal echogenicity, clinic or masked hypertension and/or microalbuminuria. **Conclusion:** In this clinical group, almost half of the patients had some degree of renal injury in their evolution. We consider essential to assess the renal function in the follow-up of these patients.

(**Key words:** Kidney failure, hematopoietic cell transplantation, hypertension, renal fuction).

Rev Chil Pediatr 2014; 85 (6): 701-707

## RESUMEN

**Introducción:** Los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden evolucionar con algún grado de compromiso renal. El objetivo de este estudio descriptivo fue evaluar marcadores de lesión renal en pacientes pediátricos sometidos a trasplante alógénico de progenitores hematopoyéticos entre 1991 y 2011.

Recibido el 18 de noviembre de 2013. Última versión aceptada el 06 de noviembre de 2014.

Daniela Carrillo, Pedro Zambrano (✉)

Unidad de Nefrología, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

E-mail: phzambrano@gmail.com

María Angélica Wietstruck

Unidad de Hemato-Oncología, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Florencia De Barbieri

Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Daniela Carrillo

Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

**Pacientes y Método:** Estudio descriptivo en pacientes pediátricos con Trasplante alogénico de Precursores Hematopoyéticos entre los años 1991 y 2011 con edad entre 1 mes y 18 años al momento de realizar el estudio y que tuviesen al menos 6 meses de seguimiento. Se evaluaron antecedentes clínicos, nutricionales, presión arterial por monitoreo continuo (MAPA), exámenes de orina, proteinuria, creatininuria y estudio de imágenes por ecotomografía renal y vesical. **Resultados:** Durante este período se trasplantaron 65 pacientes, de los cuales se incluyeron 13 pacientes. Un 46% (n = 6) presentó compromiso renal de grado variable definido por alteración en la ecogenicidad del parénquima renal, hipertensión arterial clínica o enmascarada y/o microalbuminuria. **Conclusión:** En la serie clínica estudiada con el 50% de los pacientes presentó algún grado de injuria renal en su evolución. Consideramos importante evaluar función renal en el seguimiento de este grupo de pacientes.

(Palabras clave: Insuficiencia renal, transplante células hematopoyéticas, hipertensión, función renal).

Rev Chil Pediatr 2014; 85 (6): 701-707

## Introducción

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una opción de tratamiento en diversas enfermedades hematológicas, neoplásicas, inmunológicas y metabólicas. Los pacientes que sobreviven pueden desarrollar complicaciones en distintos órganos siendo el riñón uno de los afectado<sup>1,2</sup>.

Las etapas de condicionamiento y mantenimiento se han relacionado con toxicidad, infecciones oportunistas, disfunción multiorgánica e injuria renal directa<sup>3</sup>. Estudios muestran hasta un 23% de compromiso renal, el que sería mayor en niños, aunque sus manifestaciones serán evidentes cuando el paciente alcanza la edad adulta<sup>4,5</sup>.

Los marcadores de injuria renal crónica pueden encontrarse entre 6 a 12 meses post trasplante, pudiendo ser precoz (2 meses) o tardío (10 años); puede manifestarse como enfermedad renal crónica (ERC); microangiopatía trombótica, nefropatía por radiación, daño relacionado a enfermedad injerto contra huésped (EICH), síndrome nefrótico y glomerulopatía por fármacos<sup>2,5</sup>.

Se ha descrito que la ERC pre-trasplante, trasplante alogénico, injuria renal aguda en postrasplante inmediato, radiación corporal total, uso de mitomicina C o ciclosporina, EICH, infección por citomegalovirus, y tratamiento de intercurrencias infecciosas están relacionados con daño renal<sup>2,3</sup>.

Los principales mecanismos de pérdida de función renal son hipertensión arterial

(HTA) e hiperfiltración glomerular ( $> 125 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ), que se manifiestan como microalbuminuria y/o proteinuria<sup>6</sup>. El uso de enalapril o captoril al momento del condicionamiento en modelos animales muestran disminución del deterioro de la función renal, proteinuria y presión arterial a largo plazo<sup>7</sup>.

No existen recomendaciones de screening de función renal en estos niños<sup>2,8</sup>, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar marcadores de injuria renal en pacientes sometidos a TPH alogénico.

## Pacientes y Método

### Diseño

Estudio descriptivo de marcadores de compromiso renal en población pediátrica sometida a TPH, que fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se solicitó consentimiento informado a los padres o tutores de los pacientes y asentimiento a pacientes mayores a 7 años. Se incluyeron pacientes pediátricos con TPH alogénico entre los años 1991 y 2011 con edad entre 1 mes y 18 años al momento de realizar el estudio y que tuviesen al menos 6 meses de seguimiento.

### Variables evaluadas

Se registraron datos demográficos, diagnóstico que motivó el TPH, tipo de trasplante, drogas usadas en el condicionamiento, drogas

recibidas para profilaxis de enfermedad inyerto contra huésped (EICH), insuficiencia renal aguda en período post trasplante inmediato, uso de antimicrobianos y meses de seguimiento. Se evaluó: a) Estado Nutricional, según curvas de NCHS 2000; b) Presión arterial con tres mediciones de presión arterial con el paciente en reposo, se clasificó según las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría<sup>9</sup>; y c) Monitorización Ambulatoria continua de Presión Arterial (MAPA) utilizando monitor Spacelabs 90217 (SpaceLabs Inc, Redmond, Wash) e interpretado según las recomendaciones de la American Heart Association<sup>10</sup>.

#### **Estudio de laboratorio**

Se evaluó creatinina plasmática: realizada mediante método cinético colorimétrico Jaffé/Roche/Hitachi; orina completa: examen químico con tira reactiva Aution Sticks 10 EA, leída en equipo Aution Max y/o Aution Eleven, y análisis de elementos figurados mediante observación microscópica en cámara de Neubauer e imágenes secuenciales digitalizadas (equipo IQ 200); proteinuria en muestra aislada de orina realizado mediante turbidimétrico (Cloruro de bencetonio)/Roche/Hitachi; microalbuminuria en muestra aislada de orina realizado mediante inmuno-turbidimétrico/Roche; y creatininuria en muestra aislada de orina realizado mediante cinética de Jaffé/Roche/Hitachi.

#### **Estudios de imágenes**

Se evaluó ecografía renal y vesical realizada por radiólogo pediátrico con ecógrafo Siemens Acuson X300.

#### **Definiciones**

La enfermedad renal crónica (ERC) se clasificó según guías KDOQI<sup>11</sup>, considerando insuficiencia renal aguda al aumento de la creatinina más 2 desviaciones estándar para la edad y sexo. Se definió microalbuminuria alterada a un índice microalbuminuria/creatininuria mayor a 30 mg/g y proteinuria alterada a un índice proteinuria/creatininuria > 0,21 mg/mg.

Se excluyeron aquellos pacientes con: a) Antecedente de obesidad definida como: paciente mayores de 6 años con índice de masa

corporal > p95 y pacientes menores de 6 años con índice pondoestatural > 120%; b) Hipertensión arterial previa al TPH; c) Clearence de creatinina < 90 ml/min/1,73 según fórmula de Schwartz, previo al trasplante; y d) Proteinuria pre-trasplante mayor a 25 mg/dl en orina completa.

#### **Análisis estadístico**

Las variables continuas se presentan como mediana y rango y las variables categóricas como frecuencia y porcentaje. Se utilizó el test de Fischer para comparar variables categóricas. Se consideró un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. El análisis fue realizado con el programa estadístico STATA 11.0. Se calculó el porcentaje de pacientes que presentaban algún grado de compromiso renal.

#### **Resultados**

Durante el período de estudio, 65 pacientes fueron sometidos a TPH. Se excluyeron 52 pacientes: 29 mayores de 18 años al momento del reclutamiento, 12 no pudieron ser contactados, 4 fallecieron previo al estudio, 2 presentaron compromiso renal previo al trasplante, 1 no cumplía 6 meses de seguimiento; y, 4 pacientes rehusaron de participar en el estudio por lo que la muestra se redujo a 13 niños.

La tabla 1 muestra las características clínicas de los 13 pacientes que fueron incluidos en el análisis. Seis pacientes (46,15%) presentaron compromiso renal: 1 paciente aumento de la ecogenicidad en ecografía e hipertensión arterial enmascarada; 1 paciente con aumento de la ecogenicidad renal en la ecografía, 2 pacientes alteración en MAPA, uno de ellos con HTA clínica; 2 pacientes microalbuminuria; dos pacientes presentaron proteinuria aislada sin correlación con el índice proteinuria/creatininuria por lo que no se consideraron con compromiso renal; la mediana del tiempo de seguimiento fue de 47 meses (rango 8 a 107 meses).

El 84,6% ( $n = 11$ ) presentaron filtración glomerular aumentada ( $> 125 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ). En la tabla 2 se describe el compromiso renal de cada paciente. La tabla 3 muestra la comparación entre el grupo con y sin compromiso renal.

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes**

n	Género	Edad al TPH (meses)	Seguimiento post-TPH (meses)	Causa de TPH	Tipo de TPH	IRA post-TPH	Aminogli- cósidos	Antivirales
1	H	77	8	No neoplásica	HLA-ident	No	No	Sí
2	H	121	47	Neoplásica	DNR	Sí	Sí	Sí
3	H	17	16	No neoplásica	DNR	Sí	Sí	Sí
4	H	68	9	No neoplásica	DNR	No	No	No
5	H	108	47	Neoplásica	DNR	Sí	Si	No
6	H	140	46	No neoplásica	HLA-ident	No	No	No
7	H	49	107	No neoplásica	HLA-ident	No	Sí	No
8	F	68	90	Neoplásica	HLA-ident	No	No	No
9	F	100	83	No neoplásica	HLA-ident	No	No	No
10	F	101	38	Neoplásica	DNR	Sí	Sí	No
11	H	44	57	Neoplásica	DNR	No	No	No
12	H	20	84	No neoplásica	DNR	No	Sí	No
13	H	60	40	No neoplásica	HLA-ident	No	No	No

DNR= donante no relacionado; HLA- ident= donante relacionado.

**Tabla 2. Descripción del compromiso renal en los pacientes**

n	Género	Eco renal	MAPA	PA Clínicas	Proteinuria (mg/dl)	P/C (mg/mg)	Microalbumi- nuria (ug/ml)	ualb/C (ug/mg)	Cl creatinina (ml/min/1,73 m)
1	M	Normal	Normotensión	Normales	28,2	0,14	13,8	7	124
2	M	Normal	HTA enmascarada	Normales	22,3	0,1	20,1	9,2	133
3	M	Normal	No corresponde	Normales	15	0,15	20,5	21,5	112
4	M	Normal	Normotensión	Normales	13,9	0,14	9,9	10	127
5	M	Alterada	HTA enmascarada	Normales	20,8	0,08	21,5	9	130
6	M	Normal	Normotensión	Normales	34,7	0,11	151	48,5	138
7	M	Alterada	Normotensión	Normales	22,4	0,14	16,5	10,6	129
8	F	Normal	Normotensión	Normales	18	0,1	38	23,4	185
9	F	Normal	Normotensión	Normales	14	0,11	25	20	129
10	F	Normal	Normotensión	Normales	13	0,14	27,5	35,3	138
11	M	Normal	HTASD	HTA	12	0,16	11	15,3	197
12	M	Normal	Normotensión	Normales	13	0,12	22	20	154
13	M	Normal	Normotensión	Normales	5,2	0,12	2,6	6	178

P/C= índice proteinuria- creatininuria; ualb/C= índice microalbuminuria-creatinuria; Cl= clearance; HTA=hipertensión; HTASD= hipertensión arterial sistodiastólica.

**Tabla 3. Comparación entre el grupo con y sin compromiso renal, pacientes sometidos a TPH**

<b>Compromiso renal en TPH</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Valor-p</b>
<b>n</b>	6	7	
<b>Género, masculino/femenino</b>	5/1	5/2	0,56
<b>Edad (%)</b>			
0-24 meses	0	2/5 (29)	NS
24-60 meses	2/6 (33)	1/7 (14)	NS
60-124 meses	3/6 (50)	4/7 (57)	NS
> 124 meses	1/6 (17)	0	NS
<b>Meses de seguimiento (%)</b>			
0-6 meses	0	0	
6-12 meses	0	2/7 (28,5)	NS
12-36 meses	0	1/7 (14,5)	NS
36-60 meses	4/6 (67)	2/7 (28,5)	NS
> 60 meses	2/6 (33)	2/7 (28,5)	NS
<b>Diagnóstico</b>			
Enfermedad neoplásica	4/6 (67)	2/7 (14)	NS
<b>Tipo de TPH (%)</b>			
HLA idéntico	3/6 (50)	3/7 (43)	NS
Donante no relacionado	3/6 (50)	4/7 (57)	NS
<b>Drogas condicionamiento (%)</b>			
Flu + Cy + ATG	0	2/7 (28,5)	NS
Flu + Cy + TBI	3/6 (50)	2/7 (28,5)	NS
Flu + Cy + Bu + ATG	0	1/7 (14,3)	NS
Cy	1/6 (16,66)	0	NS
Bu + Cy + VP16	1/6 (16,66)	0	NS
Cy + TIB	1/6 (16,66)	0	NS
Bu + Cy + ATG	0	1/7 (14,3)	NS
Bu + Flu + Cy	0	1/7 (14,3)	NS
<b>Profilaxis EICH (%)</b>			
Csa + MTX	3/6 (50)	2/7 (28,5)	NS
Csa + MMF	3/6 (50)	3/7 (42,8)	NS
Csa	0	1/7 (14,3)	NS
Csa + Cor	0	1/7 (14,3)	NS
IRA post TPH (%)	2/6 (33,3)	2/7 (28,5)	NS
Uso aminoglicósidos (%)	3/6 (50)	3/7 (43)	NS

Flu= flúbarabina; ATG= timoglobulina, Cy= ciclofosfamida; TBI= radiación corporal toral; Bu=busulfán; VP16=etopósido; CSA=ciclosporina; MMF= micofenolato; MTX=metotrexato; Cor= IRA= insuficiencia renal aguda; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## Discusión

Los pacientes sometidos a TPH presentan una alta incidencia de compromiso renal a largo plazo. En nuestro estudio el 46,15% de pacientes presentó alguna alteración de los marcadores de riesgo de progresión a ERC; seis de los 7 pacientes sin compromiso evidente de la función renal presentaban hiperfiltración glomerular que es considerado el mecanismo inicial de progresión a daño renal<sup>7</sup>.

En pediatría, los estudios son escasos y se

tiende a extrapolar datos descritos en estudios de pacientes adultos, además no existen protocolos de nefroprotección, en población pediátrica, que sean utilizados en forma rutinaria al momento de realizar un TPH y su seguimiento. En Chile, éste es el primer estudio que describe las alteraciones a nivel renal en niños con TPH.

La prevalencia de ERC que mostró nuestro estudio es similar a la reportada en la literatura<sup>5,6</sup>, nuestros pacientes presentaban ERC etapa I a diferencia de lo reportado en otros es-

tudios con un tiempo de seguimiento similar<sup>12</sup>. Existen estudios que han reportado mayor porcentaje de pacientes con ERC etapa II<sup>6</sup>; esta diferencia, puede deberse al escaso número de pacientes.

Kumar y Frisk, reportaron una prevalencia de HTA en pacientes pediátricos con TPH de 12% y 5% respectivamente<sup>13,14</sup>, mientras que en nuestro estudio la alteración del MAPA fue de 23% (3/13), con HTA enmascarada en 15% (2/13) de los casos e HTA clínica en un paciente 7,6% (1/13). En los estudios mencionados la HTA se basó en la toma de presión arterial en la clínica habitual, por lo que creemos que se debe realizar MAPA para pesquisa precoz. El 15% de los pacientes de nuestro grupo presentó microalbuminuria lo que es similar a otros reportes descritos<sup>15</sup>.

El número de pacientes que se analizaron en nuestro estudio podría restar potencia a los resultados por lo que consideramos importante replicar esta experiencia en una población mayor, lo que permitirá correlacionar distintos factores de riesgo que están involucrados en la etapa de condicionamiento y mantención del TPH, con el objetivo de planear estrategias específicas de nefroprotección para cada etapa. Sin embargo, con los hallazgos descrito en este artículo es recomendable realizar un estudio basal de la función renal pre trasplante que incluya: registro de PA, ecografía renal, creatinina plasmática basal, orina completa; si esta última presenta proteínas se sugiere solicitar índice proteinuria-creatininuria en muestra aislada de orina; si estas estuviesen negativas solicitar microalbuminuria en muestra aislada de orina. Este estudio basal se sugiere solicitarlo con el objetivo de identificar paciente con factores de riesgo para luego realizar seguimiento, a largo plazo, con marcadores de progresión de daño renal (microalbuminuria, proteinuria e HTA). El seguimiento a largo plazo propuesto por nosotros sería tomar PA en todos los controles médicos y realizar los exámenes pre-trasplante mencionados a los 3 meses del TPH, luego cada 6 meses los primeros dos años y luego anualmente en los controles oncológicos de rutina. En la medida que aparezca alguna alteración en los exámenes de seguimiento se sugiere derivar al especialista.

El TPH es una alternativa terapéutica que será cada vez más utilizada en el futuro por lo que es fundamental conocer sus complicaciones para mejorar la calidad y expectativa de vida de estos pacientes. La alta incidencia de compromiso renal, a largo plazo que presentan estos pacientes, hace necesario realizar estudios para poder tomar medidas preventivas y así evitar complicaciones asociadas a la ERC terminal que, generalmente, se va a manifestar en la etapa adulta.

**Potenciales conflictos de interés:** Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asesamiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

**Financiamiento:** Concurso de Investigación de la División de Pediatría de la Pontificia Universidad Católica de Chile, (Comité de Ética 11.178 aceptado el 06 de septiembre de 2011).

## Referencias

- 1.- Sorror ML: Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 237-47.
- 2.- Majhail N, Rizzo J, Lee S, et al: Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 348-71.
- 3.- Ellis MJ, Parikh CR, Inrig JK, Kambay M, Patel UD: Chronic Kidney Disease after Hematopoietic cell Transplantation: A systematic Review. American Journal of Transplantation 2008; 8: 2378-90.
- 4.- Hingonari S: Chronic Kidney Disease after liver, cardiac, lung, heart-lung and hematopoietic stem cell transplant. Pediatr Nephrol 2008; 23: 879-88.
- 5.- Patzer L, Kentouche K, Ringemann F, Misselwitz J: Renal function following hematological stem cell transplantation in childhood. Pediatr Nephrol 2003; 18: 623-35.
- 6.- Mezzano S, Aros C: Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. Rev Med Chile; 133: 338-48.
- 7.- Cohen E: Radiation Nephropathy after bone marrow transplantation. Kidney Int 2000; 58: 903-18.
- 8.- Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A: Late Pulmonary, Cardiovascular, and Renal Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Recommended

- Screening Practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 125-33. Review.
- 9.- *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents*: The Fourth report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
- 10.- *Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield G*: Cardiovascular Disease in the Young and the Council for High Blood Pressure Research Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on for Standard Assessment : A Scientific Statement From the American Heart Association Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: Recommendation. *Hypertension* 2008; 52: 433-51.
- 11.- National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (suppl 1): S1-S266.
- 12.- *Berg U, Bolme P*: Renal function in children following bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21 (Part 3): 3092-4.
- 13.- *Kumar M, Kedar A, Neiberger RE*: Kidney function in long term pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia following allogeneic bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13: 375-9.
- 14.- *Frisk P, Bratteby LE, Carlson K, Lonnerholm G*: Renal function after autologous bone marrow transplantation in children: a long-term prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 129-36.
- 15.- *Kist-van Holthe JE, Bresters D, Ahmed-Ousenkova YM, Goedvolk CA*: Long-term renal function after hemopoietic stem cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 36: 605-10.