



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina

**FRACASO RENAL AGUDO EN EL TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: ANÁLISIS DE LA
INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO E IMPLICACIONES
PRONÓSTICAS. VALOR PRONÓSTICO Y EN EL DIAGNÓSTICO
PRECOZ DE LA CISTATINA C PLASMÁTICA**

Tesis Doctoral presentada por:

Miguel Ángel Solís Salguero

Dirigida por:

Carlos Solano Vercet

Isidro Antonio Torregrosa Maicas

Juan Carlos Hernández Boluda

Valencia, 2015



Valencia, Diciembre de 2015

Carlos Solano Vercet, Profesor Titular de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia,

Isidro Antonio Torregrosa Maicas, Profesor asociado asistencial de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario de Valencia,

Juan Carlos Hernández Boluda, Profesor asociado asistencial de Medicina de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Médico Adjunto del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia,

MANIFIESTAN:

Que el licenciado en Medicina y Cirugía Miguel Ángel Solís Salguero ha realizado, bajo su supervisión, el trabajo “ FRACASO RENAL AGUDO EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS: ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS. VALOR PRONÓSTICO Y EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA CISTATINA C PLASMÁTICA ” y reúne todos los requisitos necesarios para presentación y defensa pública.

Dr Solano Vercet

Dr Torregrosa Maicas

Dr Hernández Boluda

Agradecimientos

Quisiera dar las gracias, en primer lugar, a mis directores, que han hecho posible que este proyecto se haya convertido en realidad. Del mismo modo, me gustaría agradecer a todos mis compañeros, en especial a Sandra Tejedor Alonso, su colaboración. Por último, mi reconocimiento a la Dra. Boscá, por su comprensión.

A mi familia

Sábete, Sancho, que no es un hombre más que otro si no hace más que otro.

El Quijote
Miguel de Cervantes

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Índice de abreviaturas

Índice de figuras y tablas

INTRODUCCIÓN	1
1. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Concepto.....	2
2. Tipos de trasplante.....	2
2.1 Según el donante de los progenitores hematopoyéticos.....	2
2.1.1 Trasplante singénico.....	2
2.1.2 Trasplante alogénico.....	3
2.1.2.1 Trasplante alogénico de hermano HLA idéntico.....	3
2.1.2.2 Trasplante alogénico de hermano u otro familiar no totalmente idéntico.....	3
2.1.2.3 Trasplante de donante haploidéntico.....	3
2.1.2.4 Trasplante de donante no emparentado (DnE).....	4
2.1.3 Trasplante autólogo.....	4
2.2 Tipos de trasplante según la fuente de progenitores.....	4
2.2.1 Médula ósea (MO).....	4
2.2.2 Sangre periférica (SP).....	4
2.2.3 Cordón umbilical (CU).....	5
2.3 Tipos de trasplante según el acondicionamiento.....	5
2.3.1 Trasplante mieloablativo.....	5
2.3.2. Trasplante de intensidad reducida, no mieloablativo.....	5
3. Fases del trasplante.....	5
3.1 Fase de acondicionamiento.....	5
3.2 Fase de infusión.....	6
3.3 Fase de tratamiento inmunosupresor.....	6
4. Importancia del Trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	6
5. Indicaciones. Criterios de selección de candidatos y criterios de exclusión.....	8
5.1 Indicaciones generales.....	8
5.1.1 Indicación estándar.....	8
5.1.2 Opción clínica.....	8
5.1.3 En desarrollo.....	8
5.1.4 En general, no recomendado.....	9

5.2 Indicaciones específicas y criterios de inclusión.....	9
5.3 Criterios de exclusión para la realización de un trasplante.....	14
6. Complicaciones tras el trasplante.....	15
6.1. Generalidades.....	15
6.2 Toxicidad por quimioterapia.	16
6.2.1 Concepto y principales mecanismos de toxicidad.....	16
6.3 El Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado.....	17
6.3.1 Definición.....	17
6.3.2 Criterios diagnósticos. Criterios de Seattle. Criterios de Baltimore.....	18
6.3.3 Tratamiento.....	19
6.4 Enfermedad injerto contra huésped aguda.....	20
6.4.1 Concepto.....	20
6.4.2 Presentación.....	20
6.4.3 Fases.....	21
6.4.3.1 Fase 1. Efecto del acondicionamiento.....	21
6.4.3.2 Fase 2. Activación y co-estimulación de células T.....	21
6.4.3.3 Fase 3. Fase celular y efecto inflamatorio.....	21
6.4.4 Factores que influyen en la incidencia y en la gravedad.....	22
6.4.5 Características de los diferentes tipos de EICH aguda.....	23
6.4.5.1 Enfermedad injerto contra huésped aguda cutánea.....	23
6.4.5.2 EICHa hepática.....	23
6.4.5.3 EICHa intestinal.....	23
6.4.5.3.1 Alta o proximal.....	24
6.4.5.3.2 Baja o distal.	24
6.4.6 Diagnóstico.	24
6.4.7 Tratamiento.	25
6.4.7.1 Tratamiento de Primera Línea.	25
6.4.7.2 Tratamiento de Segunda Línea.	25
6.4.7.3 Otras líneas de tratamiento.....	26
6.4.8 Criterios generales de respuesta.....	26
6.4.8.1 Respuesta completa.....	26
6.4.8.2 Respuesta parcial.....	26
6.4.8.3 No respuesta.	26

6.4.8.4 Progresión.....	26
6.4.8.5 Evaluación de la respuesta.....	27
6.5 Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica.....	27
6.5.1 Concepto.....	27
6.5.2 Patogenia.....	28
6.5.3 Incidencia.....	28
6.5.4 Manifestaciones clínicas.....	29
6.5.4.1 Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica Renal.....	29
6.5.5 Clasificación.....	29
6.5.6 Gravedad de la Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica.....	30
6.5.7 Diagnóstico.....	30
6.5.8 Tratamiento.....	30
6.5.8.1 Tratamiento de primera línea.....	31
6.5.8.2 Tratamiento de segunda línea.....	31
6.5.8.3 Otras líneas de tratamiento.....	31
6.6 Microangiopatía trombótica.....	31
6.6.1 Concepto. Patogenia y opciones de tratamiento.....	31
7. Fracaso renal agudo en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	33
7.1 Definición.....	33
7.2 Clasificación. Sistema RIFLE.....	34
7.3 Clasificación. Sistema AKIN de fracaso renal agudo.....	35
7.4 Diferencias entre la clasificación RIFLE y AKIN.....	36
7.5 Clasificación KDIGO de fracaso renal agudo.....	37
7.6 Factores que influyen en la creatinina plasmática.....	38
7.7 Importancia del fracaso renal agudo en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	40
7.8 Características del fracaso renal agudo en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	41
7.8.1 Causas de fracaso renal agudo en el trasplante.....	41
7.8.2 Incidencia del desarrollo de fracaso renal agudo en el trasplante.....	44
7.8.3 Pronóstico.....	48
7.9 Necesidad del uso de biomarcadores en el fracaso renal agudo.....	49
7.9.1 Concepto de Biomarcador.....	49

7.9.2 Etapas para validar un marcador de uso clínico en el fracaso renal agudo.....	49
7.9.10 Uso en la clínica de la creatinina plasmática para conocer la función renal.....	51
7.9.11 La cistatina C como biomarcador en el fracaso renal agudo en el trasplante	51
8. Enfermedad renal crónica en el superviviente del trasplante.....	53
8.1 Definición.....	53
8.2 Clasificación.....	53
8.3 Estadios de enfermedad renal crónica	54
8.4 Ecuaciones para el estudio del Filtrado Glomerular.....	55
8.5 Indicaciones clínicas para medir el aclaramiento de creatinina.....	56
8.6 Aparición de enfermedad renal crónica en pacientes que han recibido un trasplante.....	57
8.7 Fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica como síndromes interconectados.....	58
8.8 Causas de enfermedad renal crónica en el trasplantado	59
8.9 Necesidad de la monitorización de la función renal en el seguimiento del trasplante a largo plazo.....	60
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	61
MATERIAL Y MÉTODO	64
1. Pacientes.....	65
2. Obtención y procesamiento de las muestras.....	66
3. Determinación de cistatina C plasmática.....	66
4. Metodología: Análisis de datos.....	67
4.1. Análisis de datos e inferencia estadística.....	67
4.2. Regresión logística binaria.....	67
4.3. Análisis de correspondencias múltiples.....	69
4.4. Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic).....	69
4.5 Análisis de supervivencia.....	70
5. Cistatina C plasmática como marcador de fracaso renal agudo.....	71

RESULTADOS	72
1. Estadísticos descriptivos.....	73
1.1 Características de los pacientes.	73
1.2 Fracaso Renal Agudo. Incidencia.....	77
1.2.1 Escala AKIN.....	77
1.2.2 Escala RIFLE.....	78
2. Análisis descriptivo de cada factor. Análisis univariante.....	78
2.1 Comorbilidad previa al trasplante y fracaso renal agudo.....	79
2.2 Esquema de acondicionamiento	79
2.3 Tipo de donante.....	82
2.4 Fuente de progenitores	83
2.5 Tipo de trasplante.....	83
2.6 Complicaciones evolutivas relacionadas con el trasplante y su asociación con el desarrollo de fracaso renal agudo.....	84
2.6.1 Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado.....	85
2.6.2 Enfermedad injerto contra huésped aguda y fracaso renal agudo.....	85
2.6.3 Microangiopatía Trombótica.....	85
2.6.4 Sepsis. Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.....	85
2.7 Uso de contrastes iodados.....	86
3. Análisis multivariante.	87
3.1. Indicación del trasplante	88
3.2 Acondicionamiento.....	88
3.3. Tipo de trasplante.....	88
3.4 Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado, enfermedad injerto contra huésped aguda, microangiopatía trombótica y sepsis.	88
4. Cistatina C plasmática como marcador de fracaso renal agudo.....	90
5. Cistatina C plasmática y creatinina sérica en el fracaso renal agudo del trasplante. Precocidad de creatinina y cistatina C plasmáticas en la detección de fracaso renal agudo: curvas ROC.	90
5.1. Evolución de creatinina plasmática según desarrollo de fracaso renal agudo por AKIN.....	90
5.2 Evolución de cistatina C plasmática según desarrollo de fracaso renal agudo por AKIN.....	91

5.3 Precocidad de creatinina y cistatina C plasmáticas en la detección de fracaso renal agudo por AKIN: Curvas ROC.	91
5.3.1 Curva ROC: creatinina plasmática y fracaso renal agudo.	92
5.3.2 Curva ROC: Cistatina y fracaso renal agudo.	93
6. Análisis de la supervivencia. Supervivencia global y en función del tipo de trasplante.	94
6.1 Trasplante en general.	94
6.2 Supervivencia en función del tipo de trasplante.	96
6.2.1. Trasplante autólogo.	96
6.2.2. Trasplante alogénico.	97
6.2.2.1 Alogénico mieloablativo.	97
6.2.2.2 Alogénico de intensidad reducida.	98
7. Supervivencia global del trasplante en función de la gravedad del fracaso renal agudo.	99
7.1 Escala AKIN.	99
7.1.1 Supervivencia en función de la gravedad del fracaso renal por escala AKIN.	100
7.2 Supervivencia por RIFLE.	101
8. Análisis de mortalidad en el trasplante en función del desarrollo de fracaso renal agudo.	102
8.1 Tasas de mortalidad.	102
8.1.1 Escala AKIN.	102
8.1.2 Escala RIFLE.	103
8.2 Causas mortalidad.	103
9. Predictores de mortalidad: creatinina plasmática vs cistatina C.	105
9.1 Creatinina plasmática como predictor de mortalidad.	105
9.2 Cistatina C plasmática como predictor de mortalidad.	106
10. Enfermedad renal crónica en el trasplante	107
10.1 Evolución de la creatinina plasmática y Filtrado Glomerular por MDRD abreviado en pacientes sin fracaso renal y con fracaso renal agudo por escala de AKIN.	107
10.1.1 Creatinina plasmática.	107
10.1.2 Filtrado glomerular estimado por creatinina, MDRD abreviado.	108

DISCUSIÓN	109
CONCLUSIONES	123
BIBLIOGRAFÍA	126

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AKI: Acute Kidney Injury

AKIN: Acute Kidney Injury Network

AUC: area under the ROC curve (área bajo la curva ROC)

CFU-GM: unidades formadoras de colonias-granulocito-macrofágicas

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Crp: creatinina plasmática

CU: cordón umbilical

FR: función renal

FRA: Fracaso Renal Agudo

FGe: filtrado glomerular estimado

EICH: enfermedad injerto contra huésped

ERC: enfermedad renal crónica

ERCA: : enfermedad renal crónica avanzada

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valencia

HD: hemodiálisis

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

HLA: antígenos leucocitarios humanos

MAT: microangiopatía trombótica

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MO: médula ósea

RIFLE: R (risk), I (injury), F (failure), L (loss), E (end stage renal disease)

ROC: Receiver Operating Characteristic

SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado

SP: sangre periférica.

SMD: síndrome mielodisplásico

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

TRS: tratamiento renal sustitutivo.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Evolución del número de TPH en España. 1985-2014

Figura 2. Principales complicaciones tras el TPH

Figura 3. Fases de EICHa

Figura 4. Patogenia y tratamientos potenciales para la MAT a nivel glomerular

Figura 5. Posible evolución del filtrado glomerular y de la creatinina plasmática previo y durante un fracaso renal agudo

Figura 6. Incidencia en % de FRA en distintas poblaciones hospitalarias

Figura 7. Fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica como síndromes interconectados

Figura 8. Elementos a tener en cuenta en el desarrollo de ERC en los supervivientes del TPH

Figura 9. Clasificación de la muestra por IMC

Figura 10. Indicaciones del TPH por número de pacientes

Figura 11. Principales quimioterápicos utilizados en el acondicionamiento

Figura 12. Mapa de correspondencias. Asociación entre el uso de las distintas sustancias en el acondicionamiento y FRA por AKIN y RIFLE

Figura 13. AUC de Crp basal y post-TPH

Figura 14. Curva ROC cistatina y Fracaso Renal Agudo

Figura 15. Supervivencia del TPH sin diferenciar el tipo de Trasplante

Figura 16. Supervivencia en el TPH Autólogo

Figura 17. Supervivencia del TPH alogénico mieloablativo

Figura 18. Supervivencia del TPH alogénico de intensidad reducida

Figura 19. Supervivencia en función del desarrollo de FRA por AKIN

Figura 20. Supervivencia en función del grado AKIN

Figura 21. Supervivencia en función del grado RIFLE

Figura 22. AUC de creatinina plasmática basal y postrasplante

Figura 23. AUC de cistatina C plasmática

TABLAS

- Tabla 1. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos en la C.Valenciana
- Tabla 2. Número de trasplantes por año en el Hospital Clínico Universitario de Valencia
- Tabla 3. Indicaciones de TPH en el Hospital Clínico Universitario de Valencia
- Tabla 4. Daño renal en relación a tratamiento con quimioterapia
- Tabla 5. SOS. Criterios modificados de Seattle
- Tabla 6. SOS. Criterios de Baltimore
- Tabla 7. Tratamiento del SOS
- Tabla 8. Incidencia de EICH aguda en función del tipo de donante
- Tabla 9. Incidencia de EICH aguda en función de la disparidad HLA
- Tabla 10. Estadios en la EICHa
- Tabla 11. Gravedad en la EICHa
- Tabla 12. Criterios de respuesta
- Tabla 13. Diagnóstico diferencial entre EICH aguda y crónica
- Tabla 14. Clasificación de la EICH crónica
- Tabla 15. Gravedad en la EICH crónica
- Tabla 16. Sistema RIFLE en adultos
- Tabla 17. Sistema AKIN de FRA
- Tabla 18. Clasificación KDIGO de FRA
- Tabla 19. Factores que influyen en la Creatinina plasmática
- Tabla 20. Causas de fracaso renal agudo
- Tabla 21. Fracaso renal agudo en el TPH. Revisión de la literatura
- Tabla 22. Biomarcadores en el estudio del FRA
- Tabla 23. Estadios de ERC. Pronóstico por FG y albuminuria
- Tabla 24. Ecuación a utilizar para métodos de medida de creatinina sérica no estandarizados
- Tabla 25. Indicaciones clínicas para medir el aclaramiento de creatinina
- Tabla 26. Causas de ERC tras el TPH
- Tabla 27. Datos demográficos y características clínicas de los pacientes trasplantados
- Tabla 28. Indicaciones del TPH autólogo por número de pacientes
- Tabla 29. Indicaciones del TPH alogénico por número de pacientes
- Tabla 30. Comparación de la incidencia de FRA según las escalas AKIN y RIFLE

Tabla 31. FRA por AKIN y principales quimioterapicos utilizados en el Acondicionamiento

Tabla 32. FRA por AKIN y tipo de donante

Tabla 33. Tipo de trasplante y FRA

Tabla 34. Principales complicaciones postrasplante

Tabla 35. Fracaso renal agudo. Análisis Univariante

Tabla 36. Regresión logística binaria

Tabla 37. Evolución de Crp en FRA por AKIN

Tabla 38. Evolución de cistatina C en FRA por AKIN

Tabla 39. Valores de AUC de Crp basal y postrasplante

Tabla 40. Valores de AUC de cistatina C plasmática basal y postrasplante

Tabla 41. Supervivencia en el TPH en general

Tabla 42. Contrastes para la igualdad de probabilidades de supervivencia en función del desarrollo de FRA

Tabla 43. Contrastes para la igualdad de probabilidades de supervivencia en función del grado AKIN

Tabla 44. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para FRA por RIFLE

Tabla 45. Mortalidad en FRA por AKIN

Tabla 46. Mortalidad y RIFLE

Tabla 47. Causa de la muerte en el TPH

Tabla 48. Causa de la muerte y FRA

Tabla 49. Causa de muerte y FRA por AKIN

Tabla 50. Causa de muerte y FRA por RIFLE

Tabla 51. Valores de AUC de creatinina plasmática en el seguimiento

Tabla 52. Valores de AUC de cistatina C plasmática

Tabla 53. Evolución de la creatinina en pacientes sin FRA y con FRA por AKIN

Tabla 54. Evolución del filtrado por MDRD 4 abreviado en pacientes sin FRA y con FRA

Tabla 55. Mortalidad en el TPH. Relación con el FRA

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS. CONCEPTO

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una técnica terapéutica utilizada para regenerar el tejido hematopoyético cuya función resulta insuficiente, bien por una enfermedad primaria de la médula ósea o a consecuencia de un tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia, que lógicamente necesitará posteriormente de un rescate de la función hematopoyética ^[1]. Con todo, este procedimiento se utiliza actualmente con otras dos finalidades: a) re-inicializar el sistema inmune para corregir la autorreactividad existente en determinadas enfermedades autoinmunes, y b) beneficiarse de la actividad antitumoral de la celularidad inmunocompetente del injerto (enfermedad injerto contra neoplasia) ^[2]. Este procedimiento exige como requisito imprescindible la obtención de células progenitoras que puedan regenerar la función medular tras ser trasplantadas a un paciente al que se ha suprimido su médula ósea ^[3].

2. TIPOS DE TRASPLANTE

Los trasplantes, en general, se clasifican en varios tipos según el donante, la fuente de células progenitoras y la intensidad del protocolo de quimioterapia que se aplica en la fase de acondicionamiento ^[2].

2.1 Según el donante de los progenitores hemopoyéticos:

2.1.1 Trasplante singénico

Realizado entre gemelos univitelinos. Dada la total identidad antigénica no existirán problemas inmunológicos, ni fallo de injerto ni enfermedad injerto contra huésped. Se trata de un tipo de trasplante excepcional. En este tipo de trasplante no cabe esperar un efecto del injerto frente a la neoplasia.

2.1.2 Trasplante alogénico

El que se realiza entre dos individuos genéticamente diferentes, pero con la mayor identidad posible en los antígenos del sistema del complejo mayor de histocompatibilidad (sistema HLA del inglés *Histocompatibility Leukocyte Antigen*). Sus genes se localizan en el cromosoma 6 y se heredan como haplotipos, de forma que la probabilidad de 2 hermanos de ser HLA idénticos es del 25%. En las últimas décadas se están utilizando cada vez más donantes no familiares, de forma que actualmente se dispone de millones de donantes voluntarios en los registros y es posible encontrar un donante para la mayoría de los pacientes. Recientemente, han mejorado los resultados del trasplante de donantes parcialmente compatibles, como los trasplantes haploidénticos, generalmente con células de uno de los padres o hijos del paciente y que explota un mecanismo de alorreactividad antitumoral diferente, el efecto de las células NK (*natural killer*), que puede facilitar el injerto y reducir la incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) ^[2].

Dentro del TPH alogénico podremos encontrarnos con las siguientes posibilidades:

2.1.2.1 Trasplante alogénico de hermano HLA idéntico

Con total identidad en los HLA de clase I y clase II. Es la mejor situación, pero sólo un 25-30% de los pacientes tienen un hermano totalmente idéntico.

2.1.2.2 Trasplante alogénico de hermano u otro familiar no totalmente idéntico

Con disparidad en un único locus. Implica un aumento del número de complicaciones por una mayor incidencia de EICH.

2.1.2.3 Trasplante de donante haploidéntico

Aquellos que comparten un haplotipo del HLA con el paciente. En ocasiones, pueden compartir la identidad HLA en algún locus adicional, pero deben tener al menos dos diferencias de 8 loci analizados (A, B, C, DRB1).

2.1.2.4 Trasplante de donante no emparentado (DnE)

Se obtienen a partir de los diversos registros internacionales de donantes de médula ósea. Generalmente, se admite como mucho una diferencia en el HLA de 8 alelos analizados (A, B, C, DRB1), pese a lo cual, el riesgo de complicaciones es superior ^[2].

2.1.3 Trasplante autólogo

Consiste en extraer y conservar células progenitoras del propio paciente, que serán reinfundidas tras haberle sometido a un tratamiento erradicador de su enfermedad. Existe el riesgo de reinfusión de células tumorales contaminantes con el injerto. A diferencia del trasplante alogénico, no tiene el inconveniente de la enfermedad injerto contra huésped, pero tampoco tiene la ventaja del efecto injerto contra tumor ^[2].

2.2 Tipos de trasplante según la fuente de progenitores

2.2.1 Médula Ósea (MO)

Es la fuente original de las células progenitoras hematopoyéticas y la única utilizada durante mucho tiempo. Su utilización está disminuyendo progresivamente al ser sustituida por la obtención de progenitores a partir de sangre periférica ^[2].

2.2.2 Sangre Periférica (SP)

En la sangre periférica en condiciones normales existe una mínima cantidad de células madre hematopoyéticas circulantes, que aumentan durante la fase de recuperación de una aplasia inducida por quimioterapia o tras la administración de diversos factores de crecimiento hemopoyético, el más utilizado es el G-CSF (factor de crecimiento de colonias de granulocitos). Una vez conseguido el aumento de células progenitoras circulantes, se somete al paciente a sesiones de aféresis para obtener la fracción de células mononucleadas, en la que se encuentran las células CD34+, que son las utilizadas como referencia para el trasplante, recogándose entre 2 y 5 x 10⁶ células CD34+/Kg de peso. La recuperación hematológica es más rápida que con médula ósea, por lo que las complicaciones y los tiempos de hospitalización son menores y es la fuente más utilizada en la actualidad ^[3].

2.2.3 Cordón Umbilical (CU)

Las células progenitoras hemopoyéticas obtenidas a partir de la sangre del cordón umbilical se utilizan desde el año 1988. La sangre de cordón umbilical es rica en progenitores hemopoyéticos, pero su volumen es limitado, lo que hace que el número total de células madre sea pequeño y la recuperación inmuno-hematológica más lenta. Se obtiene por punción de la vena umbilical una vez producido el alumbramiento y recogiendo la sangre directamente en una bolsa con anticoagulante. La mejoría en los sistemas de recogida y el aumento del número de unidades almacenadas hace que el número de trasplantes realizados a partir de sangre de cordón umbilical aumente cada año ^[3].

2.3 Tipos de trasplante según el acondicionamiento

2.3.1 Trasplante mieloablativo

El trasplante mieloablativo es un trasplante alogénico en el que se utiliza un protocolo de acondicionamiento con dosis plenas de quimioterapia o radioterapia. En principio, el paciente no presentará recuperación hematológica posterior a no ser que reciba progenitores hematopoyéticos de rescate.

2.3.2. Trasplante de intensidad reducida, no mieloablativo

Se emplean dosis menores de quimioterapia en el acondicionamiento, con el objetivo de reducir la toxicidad.

3. FASES DEL TPH

En el TPH se pueden diferenciar tres fases: ^[3]

3.1 Fase de Acondicionamiento

En esta fase se pretende neutralizar la médula ósea del paciente mediante el uso de quimioterapia y/o irradiación corporal total (ICT). El objetivo es la destrucción completa (mieloablativo) o sólo parcial (no mieloablativo) de la médula ósea del paciente, con la intención de erradicar la enfermedad o inmunosuprimir al paciente.

3.2 Fase de Infusión

Infusión de los progenitores hematopoyéticos obtenidos previamente a partir de médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical. En esta segunda etapa, los progenitores hematopoyéticos son infundidos en el paciente con la intención de conseguir que injerten en la médula ósea tras al acondicionamiento. Si estos precursores han sido obtenidos del propio paciente, previo al acondicionamiento, nos encontraremos ante un trasplante autólogo. Si por el contrario, los mismos proceden de un donante, familiar o no, el trasplante se denominará alogénico. Que se realice un tipo u otro dependerá, fundamentalmente, de la enfermedad causante y de la existencia o no de un donante apropiado

3.3 Fase de tratamiento inmunosupresor

En los trasplantes alogénicos existirá esta tercera fase o de tratamiento inmunosupresor farmacológico para permitir la tolerancia del injerto y evitar la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Esta fase, al contrario que en el trasplante de órgano sólido, no suele ser permanente [3].

4. IMPORTANCIA DEL TPH

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), inicialmente conocido como trasplante de médula ósea (TMO), puede suponer la curación para un número importante de enfermedades hematológicas, algunas alteraciones metabólicas y ciertas inmunodeficiencias, que en su día carecían de tratamiento eficaz.

Según datos del Centro Internacional para el estudio del Trasplante de Médula Ósea (*The Center for International Blood and Marrow Transplantation Research: <http://cibmtr.org>*) se realizan anualmente en el mundo alrededor de 65.000 TPH y esta cifra aumenta año tras año. En el conjunto del estado español se realizaron en 2014 un total de 3013 trasplantes, dato que confirma el aumento progresivo que se viene observando desde el año 2006 (Fig.1).

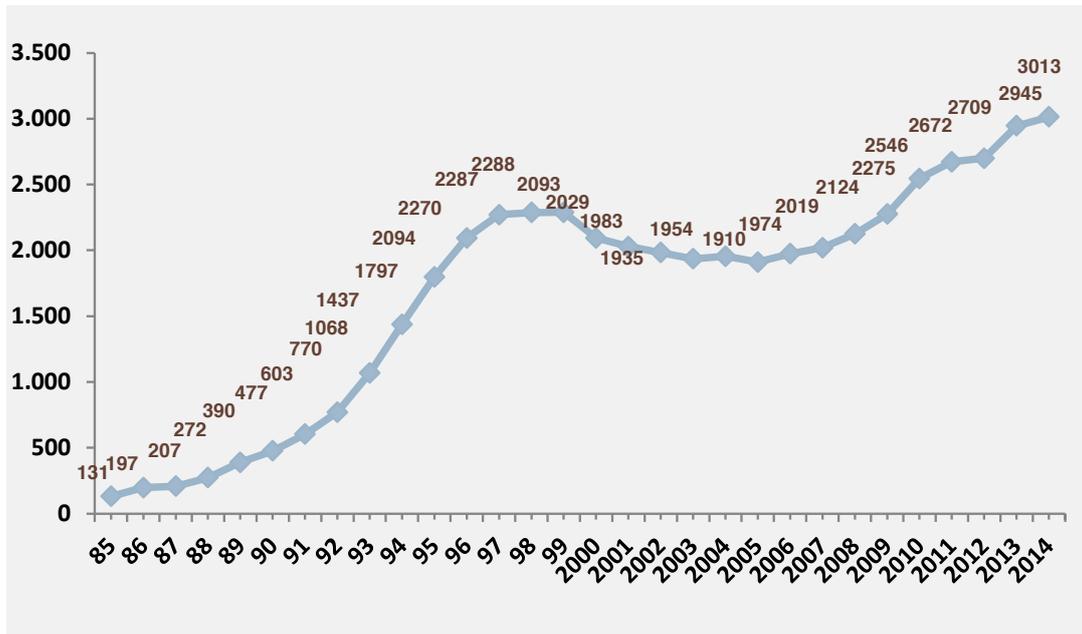


Figura 1. Evolución del número de TPH en España. 1985-2014. Tomado de la Memoria de la Organización Nacional de Trasplantes de 2014

De igual manera, en la Comunidad Valenciana, la cifra de TPH ha aumentado año tras año (Tabla 1).

AÑO	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Núm. TPH	213	166	196	193	195	211	212	223	253	289	264	280	311	323

Tabla 1. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos en la C.Valenciana ^[4]

Esta misma tendencia se ha observado en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. (Tabla 2).

AÑO	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Núm. TPH	67	45	32	35	72	60	50	57	64	75	67	72	75	68

Tabla 2. Número de trasplantes por año en el Hospital Clínico Universitario de Valencia^[4]

5. INDICACIONES DEL TPH. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE CANDIDATOS Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

5.1 Indicaciones generales

El grupo Europeo para el Trasplante de Médula Ósea “*European group for Bone Marrow Transplantation*”(EBMT) clasifica las indicaciones para realizar un TPH en cuatro categorías: ^[5]

5.1.1 Indicación estándar

El TPH está perfectamente establecido como tratamiento de la entidad en cuestión en algún momento de la evolución.

5.1.2 Opción clínica

Aquellas situaciones en las que, con los conocimientos actuales, el TPH sería una opción válida porque se estima que los beneficios de realizarlo podrían superar los posibles riesgos.

5.1.3 En desarrollo

Enfermedades en las que existen casos publicados de tratamiento con TPH pero no existe experiencia suficiente como para recomendarlo.

5.1.4 En general, no recomendado

No se dispone de evidencia suficiente para recomendar el trasplante en esta indicación.

5.2 Indicaciones específicas y criterios de inclusión

En la siguiente tabla se exponen las indicaciones y los criterios de inclusión para los diferentes modalidades de TPH en el Hospital Clínico Universitario de Valencia (Tabla 3) [6], [7].

<p style="text-align: center;">INDICACIONES DE TRASPLANTE AUTÓLOGO</p> <p>1. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS</p> <p>1.1 Linfomas No Hodgkin (LNH)</p> <p>1.1.1 Difuso de células grandes:</p> <p>A. Refractoriedad al tratamiento de 1ª línea con QS al tratamiento de rescate con RP o RC tras 2 líneas.</p> <p>B. Primera recaída QS (RC ó RP).</p> <p>1.1.2 Folicular:</p> <p>A. 1ª recaída QS (RC ó RP a la 2ª línea) en casos con transformación histológica.</p> <p>B. 1ª recaída QS (RC ó RP a la 2ª línea) en pacientes con histología de folicular con una de estas dos condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• FLIPI elevado (≥ 3) en la recaída.• Duración de la respuesta a la primera línea inferior a 2 años• 1ª RC con FLIPI ≥ 3: discusión individualizada (pacientes incluidos en ensayos de mantenimiento, MAXIMA o PRIMA). <p>En estas situaciones, se intentará movilización de progenitores hematopoyéticos si no existe afectación de MO. Si no disponibilidad para TPH autólogo y disponer de donante HLA compatible, se valorará de forma individualizada la realización de un TPH alogénico.</p> <p>1.1.3 Linfoma de células del manto:</p> <p>Edad > 65 años o ausencia de disponibilidad de donante en las situaciones siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">• 1ª recaída QS con edad <65 años y donante disponible.• 1ª RP tras HyperCVAD/AM-R en paciente de edad < 65 años.

1.1.4 LNH T periférico:

A. Edad > 60 años o ausencia de donante familiar y en algunas de las situaciones siguientes:

- 1ª RP tras 2 líneas de tratamiento.
- 1ª RC e índice pronóstico internacional ≥ 3 .
- 1ª recaída QS.

B. 1ª RC e índice pronóstico internacional inferior a 3 .

1.2 Linfoma Hodgkin (EH)

A. Estadios III y IV en 1ª o sucesivas recaídas QS: Protocolo general de TPH autólogo en EH.

B. Resistencia al tratamiento de 1ª línea, con QS al tratamiento de rescate: Protocolo general de TPH autólogo en EH.

C. Refractariedad inicial tras 3 líneas de tratamiento. Se realizará TPH autólogo pero se valorará 2º TPH de tipo alogénico si dispone de donante y edad < 60 años.

1.3 Enfermedad de Waldenström

Discusión individualizada de TPH autólogo tras 2 líneas de tratamiento.

1.4 Mieloma Múltiple (MM)

Estadios II-III como tratamiento de consolidación tras tratamiento poliquimioterápico inicial (Protocolo cooperativo nacional GEM05 u otros)

1.5 Amiloidosis Primaria (AL)

Pacientes < 65 años con AL y < 2 órganos afectados y sin contraindicación a TPH en base a los criterios generales de trasplante (protocolo GETH-Pethema-Geltamo).

1.6 Leucemias Agudas Mieloides (LAM)

A. Tratamiento de consolidación en 1ª RC en pacientes con riesgo intermedio. Protocolo CETLAM < 70.

B. LAM en 1ª RC en pacientes con riesgo alto: si no donante HLA compatible (en < de 60 años con purging con Mylotarg® pre-movilización y post TPH). Protocolo CETLAM < 70.

C. LAM con alteraciones citogenéticas de buen pronóstico: Protocolo CETLAM < 70.

2. NEOPLASIAS SÓLIDAS

No existen indicaciones establecidas de quimioterapia intensiva y trasplante en tumores sólidos. Existen datos que pueden apoyar su utilización en la siguiente indicación, que se discutirá de forma individualizada en la sesión de TPH:

2.1 Carcinoma de células germinales: TPH autólogo en caso de recaída QS.

INDICACIONES DE TRASPLANTE ALOGÉNICO

1. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

1.1 Linfomas No Hodgkin (LNH)

1.1.1 Folicular:

En caso de no disponibilidad para TPH autólogo y disponer de donante HLA compatible, se valorará de forma individualizada la realización de un TPH alogénico en las siguientes situaciones:

- Recaída tras Trasplante Autólogo de Sangre Periférica (TASP) en pacientes < 65 años.
- Pacientes con > 2ª recaídas y < 65 años.
- Pacientes sin disponibilidad de PH y con indicación de autoTPH por alguna de las situaciones señaladas anteriormente.

1.1.2 Linfoma de células del manto:

Se considerará el TPH alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida en las siguientes situaciones:

- 1ª recaída QS en < 65 años y disponibilidad de donante.
- 1ª RP tras HyperCVAD/AM-R en < 65 años.

1.1.3 LNH T periférico:

- 1ª RP tras 2 líneas de tratamiento.
- 1ª RC e Índice Pronóstico Internacional ≥ 3 .
- 1ª Recaída QS.

1.2 Linfoma Hodgkin (EH)

TPH alogénico (de intensidad reducida) en los siguientes supuestos:

- Afectación de MO y/o no disponibilidad de células germinales hematopoyéticas del paciente y/o
- Recaída post-trasplante autólogo y existencia de donante HLA compatible.

1.3 Leucemia Linfática Crónica

TPH alogénico en 1ª ó 2ª progresión de enfermedad en los siguientes supuestos:

- Tratamiento previo que haya incluido fludarabina.
- Pacientes de mal pronóstico (del 11q, del 17p, duración de respuesta previa < 2 años).
- Ausencia de comorbilidad marcada.
- Edad < 65 años.

En todos los casos de trasplante alogénico en indicación por síndrome linfoproliferativo, la 1ª opción será la utilización de acondicionamiento de intensidad reducida.

1.4 Leucemia Prolinfocítica

Valorar TPH alogénico en 1ª RC en todos los pacientes con edad no avanzada (<65 años) y ausencia de comorbilidad significativa

1.5 Mieloma Múltiple (MM)

En caso de RP con el 1º TASP, edad < 65 años, citogenética de mal pronóstico y disponibilidad de donante familiar considerar realizar un TPH de intensidad reducida entre los 6 y 12 meses del autoTPH.

1.6 Leucemias Agudas

1.6.1 Leucemias Agudas Linfoblásticas (LAL):

- LAL en 2ª RC.
- LAL Ph positiva en 1ª RC.
- LAL de alto riesgo en 1ª RC. Protocolo PETHEMA-GETH LAL2003. Se realizará en las siguientes situaciones:

A. Respuesta lenta al tratamiento de inducción (se incluirán también los pacientes en esta situación incluidos en el grupo de riesgo intermedio).

B. Persistencia de EMR tras tratamiento de consolidación.

1.6.2 Leucemias Agudas Mieloides (LAM):

- LAM en 1ª RC en pacientes con riesgo alto. En caso de no donante familiar, iniciar búsqueda de DnE en los pacientes de muy mal pronóstico.
- LAM secundarias a tóxicos en 1ª RC (excepto M3).
- LAM en recaída:
 - TPH alogénico convencional si 2ª RC y no TPH previo.
 - Protocolo secuencial (Protocolo HCPB: FLAG-IDA seguido de MELFALAN y trasplante de intensidad reducida) si TPH autólogo previo o no condiciones para el TPH convencional.

1.7 Síndrome Mielodisplásico (SMD)

- SMD con IPSS a partir de riesgo intermedio-2.
- En pacientes < 60 años con SMD de bajo riesgo refractarios a otros tratamientos (factores hematopoyéticos, 5-azacitidina) y

con repercusión clínica (necesidades transfusionales, infecciones por neutropenia o sangrado por trombopenia).

- SMD secundarios a tóxicos.

1.8 Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

- En fase crónica de entrada: a considerar sólo en caso de fracaso a dos inhibidores de tirosincinasa en candidatos a trasplante.
- En fases avanzadas: tratamiento inicial con un inhibidor de tirosincinasa con valoración individual del trasplante en función de respuesta y características del paciente.

1.9 Mielofibrosis con Metaplasia Mieloide

(Primaria o como evolución de la trombocitemia esencial o policitemia vera)

Trasplante alogénico en caso de edad < 65 años, buen estado clínico y presencia de dos o más factores pronósticos desfavorables (Hb < 10 g/dL, blastos en SP, síntomas constitucionales, leucocitosis > 25 x 10⁹).

1.10 Linfohistiocitosis Hemofagocítica

Es una enfermedad caracterizada por la infiltración orgánica masiva y progresiva por linfocitos y macrófagos asociado a hemofagocitosis (formas familiar y esporádica).

La única terapia curativa es el TPH alogénico de donante familiar o no emparentado, utilizando acondicionamiento de intensidad reducida.

2. ENFERMEDADES NO NEOPLÁSICAS

2.1 Aplasia Medular Grave

Edad < 40 años y donante HLA idéntico.

Edad > 40 años y no respuesta a tratamiento inmunosupresor con ciclosporina + globulina antitimocítica.

En caso de edad < 55 años y no disponibilidad de donante HLA compatible, se debe activar búsqueda de DnE.

2.2 Anemia de Fanconi

El único tratamiento curativo es el TPH. El alo-TPH familiar está indicado en el momento en que el paciente tenga criterios de aplasia:

Hb ≤ 8 gr/dl, ANC ≤ 1 x 10⁹/L, plaquetas ≤ 50 x 10⁹/L.

Como alternativa: DnE ó familiar no idéntico.

Las siguientes indicaciones suelen ser de aplicación en pacientes infantiles y, por tanto, no incluye en el programa actual de adultos. Si algún paciente con alguna de las siguientes indicaciones alcanza la edad adulta se contemplaría de forma individualizada y siempre que no existiera afectación de órganos grave e irreversible:

2.3 Blackfan-Diamond

Indicación de alo-TPH (familiar ó de DnE) en enfermedad resistente a tratamiento esteroideo ó inmunosupresor .

2.4 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Actualmente se debe valorar el uso previo de eculizumab.

TPH ALOGENICO, utilizando MO como fuente de precursores (menor incidencia de EICHe), en pacientes con una proporción de clon HPN $\geq 50\%$, con requerimientos transfusionales frecuentes, afectación de actividad diaria.

2. 5 Hemoglobinopatías y Talasemias graves

3.5.1 Talasemia mayor.

3.5.2 Drepanocitosis.

2. 6 Inmunodeficiencias

2.6.1 Combinadas severas (IDCS): Incluye el déficit de linfocitos T y B, déficit de linfocitos T, linfocitos T y B no funcionales, déficit de ADA y disgenesia reticular.

2.6.2 Primarias distintas de IDCS (inmunodeficiencias combinadas)

FLIPI: *Follicular lymphoma International Prognostic Index*. FLT3:FMS-like tyrosine kinase-3. MLL: *Mixed-Lineage Leukemia gen*. DIT: Duplicación interna en tándem. IPSS: *International Prognostic Scoring System*. Sokal: Escala de riesgo al inicio de tratamiento en LMC.HyperCVAD/AM-R:*Hyperfractionated-Ciclofosfamida,Vincristina, Adriamicina, Dexametasona/* GEM05: Grupo español de Mieloma Múltiple, protocolo de tratamiento. GETH-Pethema-Geltamo: Grupo Español de Trasplante hematopoyético- Programa Español de Tratamientos en Hematología-Grupo Español de Linfomas y Trasplante de Médula Ósea. CETLAM < 70: Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplásicas, protocolo de tratamiento. DnE: Donante no Emparentado. HCPB: *Hospital Clinic i Provincial de Barcelona*. FLAG-IDA: Fludarabina, ARA-C, Factores estimulantes de colonias, Idarrubicina. EMR: Enfermedad mínima residual. QS: Quimiosensible, RC: Remisión completa, RP: Remisión parcial. Glivec®: Imatinib. ADA: Adenosin deaminasa. ANC: Absolute neutrophil count. TASP: trasplante Autólogo de sangre periférica. PH: Progenitores hematopoyéticos. Ph: Philadelphia.

Tabla 3. Indicaciones de TPH en el Hospital Clínico Universitario de Valencia

5.3 Criterios de Exclusión para la realización de un Trasplante.^[6]

- Edad > 70 años.
- Infección no controlada al inicio del acondicionamiento.
- Bilirrubina total > 2 veces sobre el valor normal, GOT/GPT > 5 veces sobre el valor normal, evidencia de hepatitis activa o cirrosis.
- Volumen espiratorio forzado en un segundo (*Forced expiratory volumen, FEV1*), capacidad vital forzada (Vital forced capacity, FVC) y/o capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) <40% o presencia de enfermedad pulmonar sintomática (excepto si acondicionamiento no mieloablativo).
- Creatinina plasmática > 2 veces el valor normal (sólo en AloTPH).

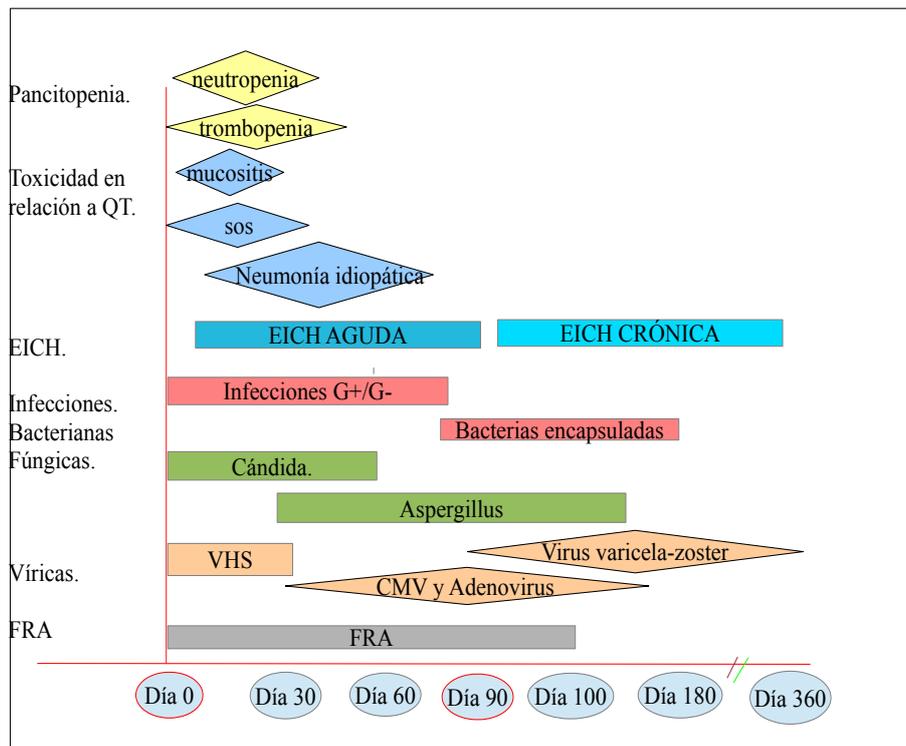
- Fracción de eyección cardíaca < 45% (excepto si acondicionamiento no mieloablativo) o arritmias no controladas.
- Estado funcional (*Performance status*): *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG* >3 y/o Karnofsky < 60%.
- Cualquier condición médica, quirúrgica o psiquiátrica que el equipo médico considere.
- Afectación activa del SNC por linfoma/leucemia.
- Falta de aceptación por escrito del consentimiento informado.
- No alcanzar la celularidad mínima para trasplante:
 - SP: > 2 x 10⁶ células CD34+/kg receptor.
 - MO: > 1 x 10⁵ CFU-GM/kg receptor.

6. COMPLICACIONES TRAS EL TRASPLANTE

6.1 GENERALIDADES

En el período postrasplante pueden aparecer distintas complicaciones. Las infecciones por distintos microorganismos juegan un papel muy importante, [8], [9], [10] pero no debemos olvidar otro tipo de complicaciones no infecciosas cuya aparición puede modificar el pronóstico de este grupo de pacientes. Una de ellas es el fracaso renal agudo (FRA), cuya incidencia es variable en función del tipo de TPH [11]. El tratamiento de acondicionamiento puede provocar una serie de complicaciones inmediatas que guardan relación con la dosis de quimio/radioterapia. Son ejemplo de estos efectos adversos los cuadros de mucositis que característicamente se desarrollan de 5 a 7 días tras el trasplante [12].

En la siguiente figura se representan las principales complicaciones que pueden aparecer en el período post-trasplante, pasando a continuación a describir las más relevantes en los siguientes apartados (Figura 2).



SOS: Síndrome obstrucción sinusoidal del hígado; EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped; VHS: Virus Herpes Simplex; CMV: Citomegalovirus; FRA: Fracaso Renal Agudo. G+/G-: Gram + / Gram -

Fig 2. Principales complicaciones tras el TPH. Modificada de [13]

6.2 TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA

6.2.1 Concepto y principales mecanismos de toxicidad

Los agentes quimioterápicos son necesarios para el tratamiento del cáncer y su uso ha mejorado considerablemente el pronóstico de este grupo de pacientes. En el trasplante se utilizan, a dosis plenas o reducidas, durante la fase de acondicionamiento. La nefrotoxicidad que algunos de estos fármacos presentan también tendrá que considerarse a la hora de estudiar el desarrollo de FRA en estos pacientes [12].

En la siguiente tabla se resumen los principales factores de riesgo que se han relacionado con el uso de quimioterapia así como los principales fármacos utilizados en

el tratamiento de pacientes oncológicos con toxicidad renal demostrada. Conocer estos datos es fundamental a la hora de un correcto manejo de este grupo de pacientes ^[12].

1. AFECTACIÓN VASCULAR

- FRA Prerenal/funcional (Síndrome de hiperpermeabilidad capilar): IL-2, denileukin y difitox.
- Microangiopatía trombótica: Fármacos anti-angiogénesis (bevacizumab e inhibidores de la tirosinkinasa), gemcitabina, cisplatino e Interferón (IFN).

2. DAÑO GLOMERULAR

- Enfermedad por cambios mínimos: IFN y pamidronato.
- Glomeruloesclerosis segmentaria y focal: IFN, pamidronato y zoledronato (poco frecuente).

3. DAÑO TUBULOINTERSTICIAL

3.1 Necrosis tubular aguda: Platino, zoledronato, ifosfamida, mithramycina, pentostatina, imatinib, diaziquone y pemetrexed.

3.2 Tubulopatías:

- Síndrome Fanconi: cisplatino, ifosfamida y azacitadina, diaziquone, imatinib y pemetrexed.
- Nefropatía pierde sal: cisplatino y azacitadina.
- Pérdida de magnesio: cisplatino, cetuximab y panitumumab.
- Diabetes insípida nefrogénica: cisplatino, ifosfamida y pemetrexed.
- Síndrome de antidiuresis inapropiada: ciclofosfamida y vincristina.

3.3 Nefritis intersticial aguda: Sorafenib y sunitinib

3.3 Nefropatía por cristales: Metrotexato.

Tabla 4. Daño renal en relación a tratamiento con quimioterapia. Modificado de ^[12]

6.3 EL SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL DEL HÍGADO (SOS)

6.3.1 Definición

El Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado (SOS) se caracteriza por la lesión del endotelio venoso hepático, con depósito de fibrinógeno en venas y sinusoides y

oclusión de las vénulas terminales del hígado afecto ^[14]. Suele aparecer en el primer mes, si bien, en ocasiones se puede presentar de forma tardía, especialmente si ha habido un acondicionamiento con agentes alquilantes en combinación. En esos casos, el SOS puede aparecer tras el alta del paciente o tener un curso bifásico, con un pico inicial transitorio seguido de una fase definitiva posterior. Su incidencia es variable, dependiendo de las características del trasplante, pero se sitúa en torno al 10% de los trasplantes ^[14]. No existe un tratamiento profiláctico claramente efectivo para prevenir el SOS, pero se ha utilizado la heparina de bajo peso molecular (HBPM), el ursocol y el defobrotide entre otros ^[14].

Se debe intentar minimizar los factores de riesgo de SOS conocidos que sean modificables:

- Demorar el TPH si el paciente tiene hepatitis activa.
- Utilizar regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida.
- Evitar fármacos hepatotóxicos en lo posible.
- Ajustar la dosis de Busulfán mediante el control de niveles plasmáticos o administrarlo por vía intravenosa.
- Fraccionar la administración de la irradiación corporal total (ICT).
- Aumentar el intervalo entre los agentes citotóxicos y la ICT.
- Modificar el orden de administración de los agentes citotóxicos, mejor ciclofosfamida/busulfán que busulfán/ciclofosfamida.

6.3.2 Criterios diagnósticos. Criterios de Seattle. Criterios de Baltimore

La presencia de **dos o más** criterios en los primeros 20 días tras el TPH sin que se identifique otra causa es indicativo de SOS.

Bilirrubina total plasmática mayor de 2mg/dL
Hepatomegalia o dolor en hipocondrio derecho
Ganancia brusca de peso por retención de líquido. (>2% del peso basal)

Tabla 5. SOS. Criterios modificados de Seattle

La presencia de una **bilirrubina plasmática total > 2mg/dL** en los primeros 21 días tras el TPH y, al menos dos de los siguientes criterios, es indicativo de SOS:

Hepatomegalia
Ascitis
Ganancia ponderal > 5% con respecto al peso basal

Tabla 6. SOS. Criterios de Baltimore

6.3.3 Tratamiento

El tratamiento del SOS incluye una serie de medidas dirigidas al cuidado general del enfermo, manejo del dolor y al mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico, junto a medidas específicas para el control de la enfermedad. La demora del inicio del tratamiento puede condicionar un peor pronóstico ^[14].

1. MEDIDAS GENERALES.

Restricción hidrosalina.

Diuréticos: Furosemida: 20 mg IV/4-8 h +/- Espironolactona: 100 mg VO /12 h.

Infusión de seroalbúmina al 20%.

Intentar mantener un hematocrito mayor del 30%.

Paracentesis si se precisa por la ascitis.

Analgesia.

Si no se obtienen balances negativos pese a las medidas anteriores y persiste la acumulación hídrica así como un deterioro de la función renal incontrolada, valoración por servicio de Nefrología, con ajuste de tratamiento y/o tratamiento con diálisis y/o ultrafiltración.

2. TRATAMIENTO ESPECÍFICO.

Defibrotide:

Iniciar a 6.25 mg/kg/6 horas IV. Cada dosis se administrará durante 2 h, concentración máxima de 400 mg por cada 100 ml. Intentar mantener: plaquetas > 20x10⁹/l, tiempo de protrombina < 15 seg y fibrinógeno > 150 mg/dl. El tratamiento se mantendrá durante 14 días, en función de la respuesta. Se suspenderá para la práctica de procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos.

TIPS (Transvenous Intrahepatic Porto-Sistemic Shunt):

Plantear en ausencia de respuesta al defibrotide y de forma individualizada. Siempre realizar medición previa del gradiente de presiones en venas hepáticas.

Tabla 7 . Tratamiento del SOS ^[15]

6.4 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA (EICHa)

6.4.1 Concepto

La EICHa es un síndrome clínico-patológico que afecta piel, hígado y tubo digestivo y se caracteriza por la aparición de distintos hallazgos histopatológicos, como por ejemplo la presencia de cuerpos eosinófilos en piel, daño de los conductos biliares en hígado y degeneración de las criptas con presencia de cuerpos apoptóticos en las glándulas del tubo digestivo. Se produce por la alo-reactividad de los linfocitos T del donante contra antígenos del receptor que son reconocidos como extraños ^[16].

6.4.2 Presentación

El comienzo de la EICH aguda suele oscilar entre los días + 10 y + 77 (mediana día + 31). No es raro que pacientes que reciben TPH no mieloablativo puedan presentar EICHa tardía (a partir del día + 100), en especial cuando se consigue una quimera completa de linfocitos T del donante más allá del día + 100.

Aunque no es imprescindible, en general se requiere una quimera de linfocitos T completa para el desarrollo de EICHa, por lo que en la situación de quimerismo mixto se hace aún más importante el correcto diagnóstico diferencial y la presencia de datos histológicos que apoyen el diagnóstico de EICHa.

6.4.3 Fases

Se pueden diferenciar tres fases en la fisiopatología del EICHa:

6.4.3.1 Fase 1. Efecto del acondicionamiento

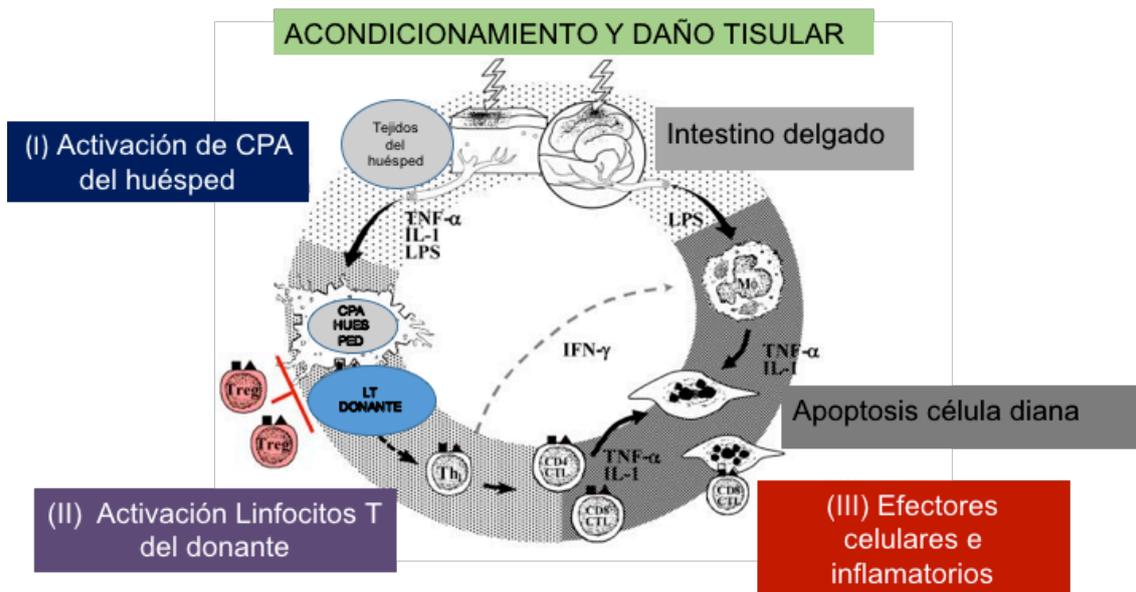
Los protocolos de acondicionamiento que preparan al paciente para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), pueden producir daño tisular con la consiguiente liberación de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) o la interleucina 1 (IL-1), seguida de la activación de complejos presentadores de antígeno (HLA). La mucosa intestinal dañada permite el paso de bacterias a la sangre, provocando la elaboración de lipopolisacáridos y desencadenado la activación del sistema inmunológico innato y de la cascada de enzimas pro-inflamatorias.

6.4.3.2 Fase 2. Activación y co-estimulación de células T

La interacción de los linfocitos T del donante con la células presentadoras de antígeno del receptor, provocan la entrada en escena del TNF, la IL-2 y el interferón gamma, y con ello, la expansión de la respuesta T.

6.4.3.3 Fase 3. Fase celular y efecto inflamatorio

Actuación de las células efectoras: “*Natural Killer*” (NK), linfocitos grandes granulares, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), IL-1 y óxido nítrico sintetizados por macrófagos. Los linfocitos T y las células efectoras producen daño tisular en el receptor.



CPA: Célula presentadora de antígenos.

Figura 3. Fases de EICHa. Modificado de [16]

6.4.4 Factores que influyen en la incidencia y en la gravedad

La disparidad en el HLA entre donante y receptor representa el factor más determinante en la gravedad de la EICHa. Su incidencia varía en función del tipo de donante y de la disparidad HLA [17].

TIPO DE DONANTE	%
TPH alogénico de donante no emparentado (DnE)	40-80%
TPH alogénico de donante emparentado (DE)	30-60%
TPH alogénico de cordón umbilical (CU)	5-10%

Tabla 8. Incidencia de EICH aguda en función del tipo de donante

DISPARIDAD HLA	%
TPH alogénico de DnE no idéntico	50-80%
TPH alogénico de DnE idéntico	40-60%
TPH alogénico de DE no idéntico	30-60%
TPH alogénico de DE idéntico	30-50%
TPH alogénico de CU no idéntico	10-20%
TPH alogénico de CU idéntico	5-10%

Tabla 9. Incidencia de EICH aguda en función de la disparidad HLA

Otros factores relacionados son: la fuente de progenitores (MO: 35-50%, SP:40-70%), el tipo de acondicionamiento recibido (Mieloablatoivo: 40-65%, No mieloablatoivo o de intensidad reducida: 30-50%) y el sexo del donante (donante mujer, receptor hombre 40-65% y donante hombre: 25-50%) [17].

6.4.5 Características de los diferentes tipos de EICH aguda (EICHa)

6.4.5.1 EICHa cutánea

Se suele caracterizar por la aparición de un eritema maculo-papuloso localizado o generalizado que predomina en palmas, plantas, orejas, mejillas, cuello, cara interna muslos, tronco y flancos. En formas avanzadas se produce descamación cutánea, formación de bullas y necrosis epidérmicas. No es infrecuente que se asocie la afectación de mucosas.

6.4.5.2 EICHa hepática

Se caracteriza por la aparición de un patrón de colestasis con aumento de bilirrubina, GGT y fosfatasas alcalinas.

6.4.5.3 EICHa intestinal

Se acompaña habitualmente de una pérdida ponderal importante, así como descenso de la albúmina plasmática y de las proteínas totales. Puede manifestarse conjuntamente o por separado en dos localizaciones:

6.4.5.3.1 Alta o proximal: anorexia brusca con náuseas y vómitos, sobre todo tras la ingesta.

6.4.5.3.2 Baja o distal: diarrea abundante con dolor abdominal intenso (tipo retortijón) previo a cada deposición. En casos más avanzados aparecen rectorragias e íleo paralítico. Ante un paciente con clínica intestinal, en el diagnóstico diferencial se incluirá la infección intestinal por organismos oportunistas.

6.4.6 Diagnóstico

El diagnóstico de la EICH aguda se establecerá por la clínica y por biopsia de piel y de tubo digestivo (estómago y/o colon). La biopsia hepática en estas fases precoces conlleva muchos riesgos por lo que dadas las dificultades diagnósticas, no es recomendable. Si estuviese clínicamente indicado la vía de abordaje preferida es la transyugular. Si bien antes de iniciar el tratamiento es útil obtener la confirmación histológica, en las primeras 2 semanas tras el trasplante los cambios histológicos producidos por la toxicidad secundaria al régimen de acondicionamiento pueden ser indistinguibles de la EICHa, por lo que en esta situación el inicio del tratamiento se basará en criterios clínicos si se considera que éste no puede demorarse. Se han establecido unas fases clínicas para determinar el grado de extensión de la EICH aguda^[18].

ESTADIO	PIEL	HÍGADO	INTESTINO
1/+	Rash <25% SC	BiI 2-3 mg/dL	Diarrea ½-1 L/día*
2/++	Rash 25-50% SC	BiI 3-6 mg/dL	Diarrea 1-1.5 L/día
3/+++	Rash >50% SC	BiI 6-15 mg/dL	Diarrea >1.5 L/día
4 (++++)	Eritrodermia generalizada	BiI >15 mg/dL	> 2L/día, dolor o íleo paralítico

*o presencia de náuseas persistentes con histología de EICH en estómago o duodeno

SC: Superficie corporal. BiI: Bilirrubina Indirecta

Tabla 10. Estadios en la EICHa

GRADO	PIEL	HÍGADO	INTESTINO
0	0	0	0
I	ESTADIO 1-2	0	0
II	ESTADIO 3 ó	ESTADIO 1 ó	1
III	ESTADIO 3 ó	ESTADIO 2-3 ó	2-3
IV¹	ESTADIO 4 ó	ESTADIO 4 ó	ESTADIO 4

1: El grado IV puede incluir menos daño de órgano pero con afectación importante del estado general

Tabla 11. Gravedad en la EICHa

6.4.7 Tratamiento

6.4.7.1 Tratamiento de primera línea

Se realizará en función del grado de afectación tisular. Así, la EICHa grado 1, en general, no requiere tratamiento o se puede realizar un tratamiento tópico (corticoides tópicos de vida media y alta potencia en caso de EICH aguda cutánea <50%).

La EICHa superior a grado 2 requiere tratamiento sistémico con metilprednisolona: 2 mg/kg/día IV dividido en 2 dosis como primera línea de tratamiento. En ocasiones, la EICHa con afección gástrica exclusiva (náuseas, intolerancia a la ingesta oral, anorexia) puede manejarse con dosis más bajas de corticoides por vía oral (prednisona 1 mg/kg/día).

6.4.7.2 Tratamiento de Segunda Línea

No hay un tratamiento estándar en caso de fracaso a los corticoides, siendo el pronóstico de esta situación muy adverso. Clásicamente, se utilizaba Anti-timoglobulina (ATG), pero los resultados de los estudios muestran una tasa de respuestas inferiores al 50%

con importante incidencia de episodios infecciosos y elevada mortalidad. Por ese motivo, en el HCUV se emplea en la actualidad la fotoaféresis asociada o no a micofenolato, en función de la gravedad de la EICH.

6.4.7.3 Otras líneas de tratamiento

No existe ningún tratamiento inmunosupresor de tercera línea que haya demostrado superioridad respecto al resto. La elección de uno u otro dependerá más de la situación clínica del paciente, pudiéndose utilizar micofenolato de mofetilo (MMF) fotoaféresis extracorpórea, sirolimus, infliximab/basiliximab o infusión de células mesenquimales [17].

6.4.8 Criterios generales de respuesta

Los diferentes tipos de respuesta se definen a continuación:

6.4.8.1 Respuesta completa (RC)

Se considera respuesta completa la desaparición de todos los síntomas y signos de EICHa, con normalización de los valores de laboratorio y las manifestaciones clínicas. La afectación cutánea puede dejar lesiones residuales en forma de hiperpigmentación, que no se consideran lesiones activas [18].

6.4.8.2 Respuesta parcial (RP)

Se considera de esta forma la disminución en al menos un grado la afectación global de la EICHa.

6.4.8.3 No respuesta

Estabilidad de los parámetros analíticos y clínicos y del grado global de la EICHa.

6.4.8.4 Progresión

Empeoramiento en el grado de afectación global o el empeoramiento en al menos un estadio en la afectación de un órgano a pesar de la mejoría en otro órgano (esto es especialmente aplicable a los pacientes que presentan mejoría cutánea pero empeoramiento en la afectación intestinal o hepática).

6.4.8.5 Evaluación de la respuesta

	PIEL	HÍGADO	INTESTINO
MEJORIA	Descamación del rash ó ↓ del área afecta > 25%.	↓ BR a < 2 mg/dL si estaba entre 2-4 mg/dL o ↓ BR en > 2 mg/dl, si estaba entre 4-8 o ↓ > 25% si era > 8 mg/dL.	Resolución de diarrea o ↓ en los 3 días previos en >500mL con Ø dolor y de sangrado. Desaparición del dolor y del sangrado si el V < 500 ml.
PROGRESIÓN	↑ área afecta en > 25%	↑ BR > 2 mg/dl si estaba en < 8 mg/dl ó > 25% si tenía > 8 mg/ml.	↑ en 3 días en el V > 500 ml. Desarrollo de dolor o sangrado.

BR= Bilirrubina, V=volumen. NC: no contemplado

Tabla 12. Criterios de respuesta ^{[17], [18], [19]}

6.5 ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA (EICHc)

6.5.1 Concepto

La EICH crónica (EICHc) constituye una de las complicaciones tardías más importantes del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ^[20]. A diferencia de la EICH aguda, caracterizada por la presencia de dermatitis, enteritis, afectación hepática y/o renal, la EICHc constituye un síndrome clínico mucho más complejo que aparece más allá del día 100 del TPH ^[21].

TIPO EICHa	T° Post TPH ILD	Signos Síntomas EICHa	Signos Síntomas EICHc
<u>Clásica</u>	< 100 DÍAS	SI	NO
<u>Recurrente/ Persistente/inicio tardío.</u>	> 100 DÍAS	SI	NO

EICH AGUDA

TIPO EICHc	T° Post TPH ILD	Signos Síntomas EICHa	Signos Síntomas EICHc
<u>Clásica</u>	No Lím.	No	Si
<u>S. Sol.</u>	No Lím.	Si	Si

EICH CRÓNICA

ILD: Infusión de linfocitos del donante. S.Sol: Síndrome de solapamiento

Tabla 13. Diagnóstico diferencial entre EICH aguda y crónica

Los síntomas de EICHc aparecen habitualmente en los 3 años posteriores al trasplante y la forma de presentación puede ser **De novo**, sin EICH aguda previa (35%), **Quiescente**, tras una EICH aguda resuelta (40%) o **Progresiva**, por evolución de EICH aguda no resuelta (25%) [22].

6.5.2 Patogenia

No está del todo aclarada. Se ha propuesto que intervienen tanto mecanismos de aloreactividad, a través del reconocimiento de antígenos menores, como de autoreactividad. En estos pacientes se han confirmado títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-músculo liso (AML) o anticuerpos contra el ADN (anti-DNA) [21].

6.5.3 Incidencia

La incidencia de EICHc varía del 6% al 80%, reflejo de la multitud de factores que influyen en su aparición [21]. Conocer su incidencia real es difícil debido a la ausencia de guías diagnósticas estandarizadas, la variabilidad de la experiencia del médico que realiza el diagnóstico, la complejidad de la EICHc, que puede mimetizar otras enfermedades, por el uso de diferentes métodos estadísticos de análisis y porque en ocasiones el seguimiento de los pacientes se realiza en centros no trasplantadores sin especialistas con experiencia.

6.5.4 Manifestaciones clínicas

Afecta a distintos órganos, con mayor frecuencia la piel, el hígado, la mucosa oral y los ojos ^[21] pero puede implicar a numerosos órganos, como pulmón, riñón, las serosas, etc, recordando el perfil clínico de las enfermedades autoinmunes sistémicas.

6.5.4.1 EICHc renal

Es poco frecuente. Se presenta, en la mayoría de casos publicados con aparición proteinuria e hipoalbuminemia en el seno de un síndrome nefrótico, como expresión de una nefropatía membranosa. Menos frecuente aún es su manifestación como otra glomerulonefritis ^[23]. En análisis de orina es fundamental y la biopsia renal, puede ser útil, si bien el tratamiento es el de la enfermedad causal, esto es, la EICHa.

6.5.5 Clasificación

LIMITADA	EXTENSA
Afectación cutánea limitada y/o disfunción hepática	Afectación cutánea extensa o afectación limitada de la piel y/o hígado con alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none">• Afectación ocular con Test de Schimmer < 5 mm• Lesión glándulas salivares o mucosa oral por biopsia labial• Histología hepática con hepatitis crónica agresiva con puentes de necrosis o cirrosis• Daño en otros órganos: pulmón, riñón...

Tabla 14. Clasificación de la EICH crónica ^[22]

Sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado que esta clasificación sea capaz de predecir la mortalidad relacionada con el tratamiento a largo plazo.

6.5.6 Gravedad de la EICHc

LEVE

Afectación de 1 ó 2 órganos (excepto pulmón) sin repercusión funcional significativa

MODERADA

Al menos 1 órgano afecto con repercusión clínica funcional pero no grave, ó 3 ó más órganos afectados sin repercusión funcional significativa

GRAVE

Limitación funcional grave, o limitación funcional pulmonar con disnea al caminar sobre llano y FEV1 <59%

FEV1: *Forced expiratory volumen*

Tabla 15. Gravedad en la EICH crónica. Tomado de [22], [24]

6.5.7 Diagnóstico

Se basa fundamentalmente en la clínica y en el documento de Grupo de Consenso en enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) del *National Institute of Health* (NIH) de EE.UU [22].

6.5.8 Tratamiento

El tratamiento sistémico está indicado en los pacientes con criterios de EICHc moderada o grave [21].

6.5.8.1 Tratamiento de primera línea

Se utilizan fármacos inmunosupresores (IS) como la ciclosporina A, asociada con prednisona. A todos los pacientes con EICHc activa en tratamiento inmunosupresor se les administra profilaxis antiinfecciosa con Trimetoprim-Sulfametoxazol y posaconazol.

6.5.8.2 Tratamiento de segunda línea

En la unidad de trasplante del HCUV se utiliza micofenolato mofetilo, sirolimus o fotoaféresis extracorpórea.

6.5.8.3 Otras líneas de tratamiento

El tacrolimus, la fotoaféresis extracorpórea, la azatioprina, la talidomida, la terapia con psoralenos y la radiación ultravioleta de longitud de onda A (*PUVA*), se valoran de forma individualizada.

A la hora de valorar la respuesta al tratamiento se tendrá en cuenta si se produce una RC global, con resolución de todas las manifestaciones reversibles en todos los órganos afectados o una RP global con mejoría en al menos un órgano y sin empeoramiento de los demás. Otras formas de respuesta serían: enfermedad estable o la respuesta mixta ^[21].

6.6 MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA (MAT)

6.6.1 Concepto. Patogenia y opciones de Tratamiento

La microangiopatía trombótica (MAT) es una complicación producida por daño endotelial directo, ya sea durante el acondicionamiento en relación con la irradiación y/o las altas dosis de quimioterapia, o por el uso de inhibidores de la calcineurina para la profilaxis y/o tratamiento de una EICH ^[25]. El cuadro suele aparecer entre los días 20 y 100 post-trasplante. La incidencia comunicada en los distintos estudios oscila entre el 0 y el 74%, circunstancia que pone de manifiesto su dificultad diagnóstica ^[26]. Las dos guías que se siguen habitualmente para el diagnóstico de esta entidad son: la de *The Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network* (presencia de más de dos esquistocitos por campo, aumento de LDH y haber doblado Crp o presencia de

alteración neurológica, con un test de Coombs negativo) [27] y los del *International Working Group* de la Sociedad Europea de Trasplante de Médula Ósea, que no requiere la presencia de alteraciones renales o neurológicas pero si la existencia de trombopenia con anemia [28].

En el glomérulo normal los podocitos producen el factor de crecimiento endotelial (VEGF de *Vascular Endothelial Grow Factor*), que se une a receptores del endotelio, manteniendo la integridad de la microcirculación. Las células del endotelio producen óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂) y expresan trombomodulina en su superficie que previene la activación de la cascada de la coagulación y del complemento. El factor tisular (TF) y el factor de Von Willebrand (VWF) no se expresan en superficie y los factores H, I y el MCP(*methyl-accepting chemotaxis protein*) bloquean la activación y la amplificación del complemento [26].

En la MAT, el daño del endotelio supone la expresión de TF en la superficie de la célula, uniéndose al factor VIIa (FVIIa) y al VWF, lo cual promueve la formación de trombos con activación de las plaquetas. El PAI-1(*plasminogen activator inhibitor*) evita su fibrinólisis. Esta activación del endotelio supone la expresión de moléculas de adhesión (E-selectin, ICAM-1, VCAM-1) permitiendo el reclutamiento a nivel local de células presentadoras de antígenos (APCs) y linfocitos. Asimismo, desde el endotelio se libera angiotensina-2 (Ang-2) y se une al receptor Tie-2, con la consiguiente desestabilización vascular y produciendo vasodilatación. Las APCs activadas expresan factor de necrosis tumoral (TNF), potenciando la respuesta inflamatoria. Los linfocitos activados producen anticuerpos contra las células trasplantadas (DSA) o contra células del huésped (RSA), que a su vez activarán la vía clásica del complemento. Anticuerpos anti-factor H pueden prevenir la activación de la vía alternativa. La activación del complemento conducirá a la formación del complejo de ataque de membrana (MAC), que induce la lisis celular. El C4d permanece unido de manera covalente al tejido y es un marcador de activación del complemento. La lesión y la inflamación conlleva el depósito de fibrina y, finalmente, la albúmina alcanza el espacio urinario debido a la pérdida de la integridad de la barrera de filtración [29].

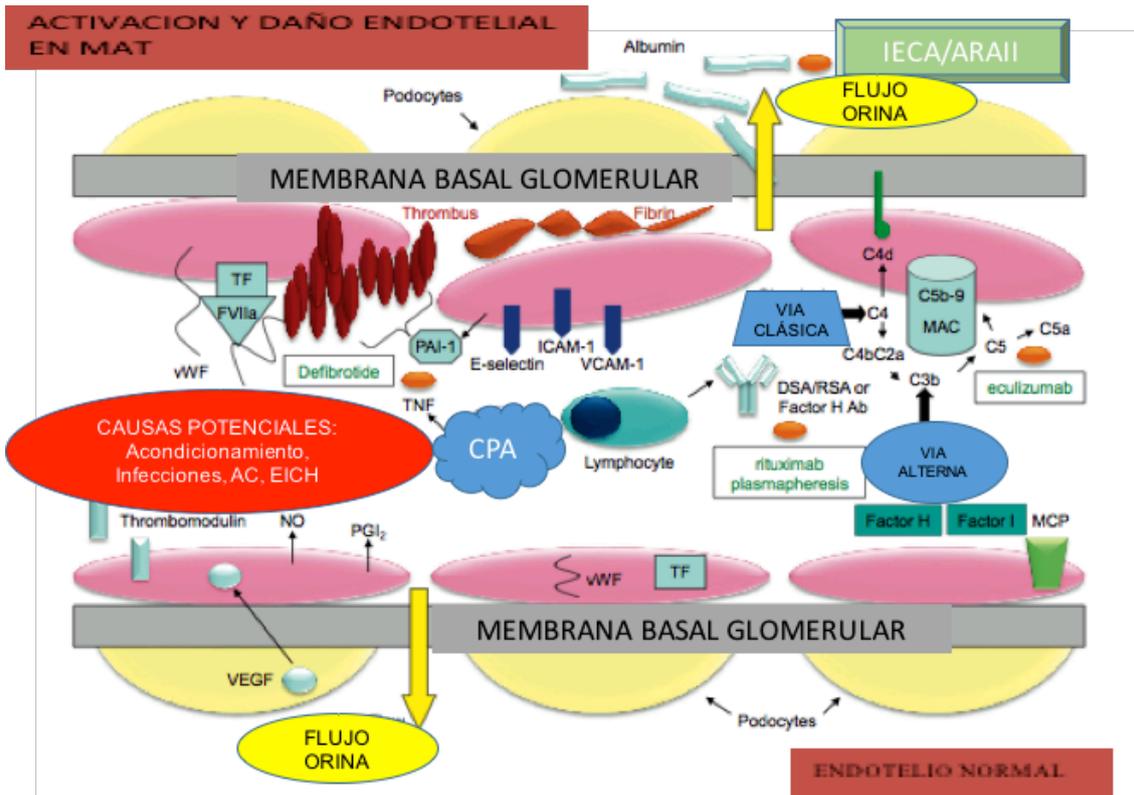


Figura 4. Patogenia y tratamientos potenciales para la MAT a nivel glomerular. Modificado de [26]

El conocimiento de la fisiopatología de esta entidad permite extrapolar el posible uso de diferentes medidas terapéuticas, como el uso de defibrinogenase por su mecanismo de bloqueo del PAI-1 y de los efectos derivados del TNF. El Rituximab puede reducir la producción de DSA, RSA y anticuerpos anti-factor H mientras que la plasmaféresis los aclara. La plasmaféresis también puede eliminar Ang-2. El tratamiento con eculizumab interrumpe la progresión de la cascada del complemento evitando la formación del MAC. El uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA) o de ARA-II puede reducir la proteinuria [26].

7. FRACASO RENAL AGUDO EN EL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

7.1 Definición

El término fracaso renal agudo (FRA) fue acuñado por primera vez por Homer W. Smith en un capítulo de su libro “ *The kidney-structure and function in health and*

disease” en 1951^[30]. Desde ese momento se han dado múltiples definiciones. Así, Liaño et al, afirman que el FRA podría entenderse como un síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre^[30].

Por desgracia, desde entonces no se ha consensuado una definición bioquímica precisa de este fenómeno, lo que ha supuesto una falta de estandarización en criterios clínicos y diagnósticos, resultando en múltiples definiciones de una misma entidad, de hecho en una revisión se puso de manifiesto al menos la utilización de hasta 35 formas de definir el FRA en la literatura^[31]. Esta falta de acuerdo ha influido de manera positiva en que en los últimos años se haya revisado el concepto de FRA de una forma intensiva. Así, la evidencia de la que disponemos en la actualidad indica que incluso un daño renal agudo que podría considerarse como leve, expresado como un aumento discreto en la cifra de creatinina plasmática, que en muchas ocasiones podría pasar desapercibido, puede conllevar consecuencias clínicas significativas^[32].

Por otra parte, esta falta de consenso a la hora de establecer qué aumento en las cifras de creatinina plasmática son consideradas como FRA, dificulta el poder comparar los distintos estudios, con el consiguiente problema en la investigación en este campo.

7.2 Clasificación. Sistema RIFLE

Como consecuencia de la necesidad de disponer de definiciones estandarizadas que todo el mundo pueda utilizar, surgió el grupo *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), quien propuso una nueva definición de FRA denominada RIFLE, acrónimo del inglés Risk (riesgo), Injury (daño), Failure (fallo), Loss (pérdida prolongada de la función renal), End stage renal disease (lesión irreversible)^[32].

Para ello se utilizan como parámetros de deterioro agudo el descenso de filtrado glomerular basal, el aumento de la creatinina plasmática y/o la disminución de la diuresis en el caso de los tres primeros estadios y la pérdida de la función y el tiempo de evolución en los dos últimos, como queda representado en la tabla siguiente:

ESTADIO	AUMENTO Crp	DESCENSO FG	DIURESIS
R	↑ 1.5 x Crp	> 25%	< 0.5mL/Kg/h > 6h.
I	↑ 2 x Crp	> 50%	< 0.5mL/Kg/h > 12h.
F	↑ 3 x Crp o Crp ≥ a 4mg/dL con ↑ agudo ≥ 0,5mg/dL	> 75%	< 0.3 mL/Kg/h > 24h o anuria >12h.
L	FRA persistente > 4 semanas	-	-
E	ERCA > de tres meses	-	-

ERCA: Enfermedad Renal Crónica Avanzada. FG: Filtrado glomerular. ↑: Aumento. Crp: Creatinina plasmática

TABLA 16. Sistema RIFLE en adultos

Su especificidad se incrementa conforme se avanza por los estadios, mientras que su sensibilidad lo hace en sentido contrario. El uso de este sistema precisa que el deterioro sea brusco, habitualmente en un tiempo de uno a siete días y mantenido al menos durante 24 horas ^[32].

7.3 Clasificación sistema AKIN de FRA

Posteriormente el grupo “*Acute Kidney Injury Network*” (AKIN), con el objetivo de aumentar la sensibilidad del sistema RIFLE propuso unos nuevos criterios de definición de FRA en base a tres estadios, AKIN 1, AKIN 2 y AKIN 3, cuyos valores se muestran en la tabla.n, y que requiere que el cambio brusco en las cifras de creatinina plasmática se de en un período máximo de 48 horas ^[33].

ESTADIO	AUMENTO Crp	DIURESIS
1	$\uparrow 1.5 \times \text{Crp}$ o de $\text{Crp} \geq 0.3 \text{mg/dL}$	$< 0.5 \text{mL/Kg/h} > 6\text{h}$
2	$\uparrow 2 \times \text{Crp}$	$< 0.5 \text{mL/Kg/h} > 12\text{h}$
3	$\uparrow 3 \times \text{Crp}$ o $\text{Crp} \geq 4 \text{mg/dL}$ con \uparrow agudo $\geq 0.5 \text{mg/dL}$. Paciente en diálisis.	$< 0.3 \text{ mL/Kg/h} > 24\text{h}$ o anuria $> 12\text{h}$

\uparrow : Aumento. Crp: Creatinina plasmática

Tabla 17. Sistema AKIN de FRA

7.4 Diferencias entre las clasificación RIFLE y AKIN

Las diferencias fundamentales con el sistema anterior se podrían resumir de la siguiente manera:^[34]

1. AKIN se basa en el grado de deterioro agudo, no tiene en cuenta la evolución por lo que desaparecen los estadios L y E de RIFLE.
2. No utiliza el filtrado glomerular. En la práctica clínica diaria se utilizan fórmulas para determinar el filtrado. Estas fórmulas necesitan, para ser reales, de una determinada estabilidad en la función renal, ausente en el FRA.
3. Acorta el intervalo del incremento agudo de la creatinina plasmática a 48 horas.
4. Determina que la necesidad de diálisis supone alcanzar el máximo grado de la clasificación, independientemente de las otras variables.

Estas definiciones han sido evaluadas en los últimos años en pacientes que desarrollaban FRA en las unidades de cuidados intensivos, demostrando su utilidad a la hora de identificar y clasificar la gravedad de FRA, así como de tener un valor predictivo en términos de mortalidad ^[34].

7.5 Clasificación KDIGO de FRA

Recientemente la organización “*Kidney Disease Improving Global Outcomes*” (KDIGO) ha publicado una guía práctica para el FRA, en la que se tiene en cuenta tanto el aumento de la creatinina plasmática como el tiempo que tarda en producirse y/o la diuresis (tabla n). Propone seguir manteniendo los niveles de gravedad del deterioro funcional que se produce. De la misma manera se recomienda determinar la causa y el tipo de FRA (pre-renal, parenquimatoso, obstructivo) siempre que se pueda ^[35].

ESTADIO	AUMENTO Crp	DIURESIS
1	↑1.5-1.9 x Crp o ↑ ≥ a 0.3mg/dL (en 48h)	< 0.5mL/Kg/h 6-12 horas
2	↑ 2-2.9 x Cr p basal	< 0.5mL/Kg/h >12h
3	↑3 x Crp o ↑ de Crp > 4 mg/dL o inicio de diálisis	< 0.3 mL/Kg/h > 24h o anuria > 12h.

↑: Aumento. Crp: Creatinina plasmática

Tabla 18. Clasificación KDIGO de FRA

Está por determinar si esta nueva clasificación mejora la capacidad diagnóstica o pronóstica de las dos anteriores. De todas formas, cuando se ha comparado la capacidad de las definiciones AKIN, RIFLE y KDIGO de FRA para diagnosticar y estadiar el FRA y también para predecir un pronóstico adverso en adultos, se ha encontrado una buena concordancia entre ellas, comportándose cada definición de manera similar a las otras en distintos contextos clínicos ^[36].

7.6 Factores que influyen en la Creatinina plasmática

El diagnóstico del fracaso renal agudo se fundamenta en la detección del aumento de la creatinina plasmática, que no es inmediato y además no refleja adecuadamente el filtrado glomerular en situaciones agudas. A esto hay que sumarle que da información únicamente acerca del filtrado glomerular, pero no de la existencia de daño tubular ^[37].

Al principio, cuando se produce un FRA, el filtrado glomerular disminuye rápidamente hasta llegar a un nadir. Sin embargo, los valores de Crp irán aumentando durante un periodo más o menos largo de horas o días hasta alcanzar un nuevo equilibrio ^[36]. Por tanto, existe un decalaje entre las variaciones en el filtrado glomerular y en el valor de la creatinina plasmática como puede observarse en el ejemplo de la figura n, dónde se muestra la posible evolución de FG y Crp antes y durante un episodio de FRA. En la siguiente figura (Figura 5) se representa la posible evolución del filtrado glomerular y de la creatinina plasmática previo y durante un fracaso renal agudo, poniendo de manifiesto esta circunstancia ^[36]. Al producirse un FRA, especialmente en el caso de pacientes ingresados en unidades de críticos, pueden existir insultos renales sucesivos, complicando aún más la valoración de la función renal.

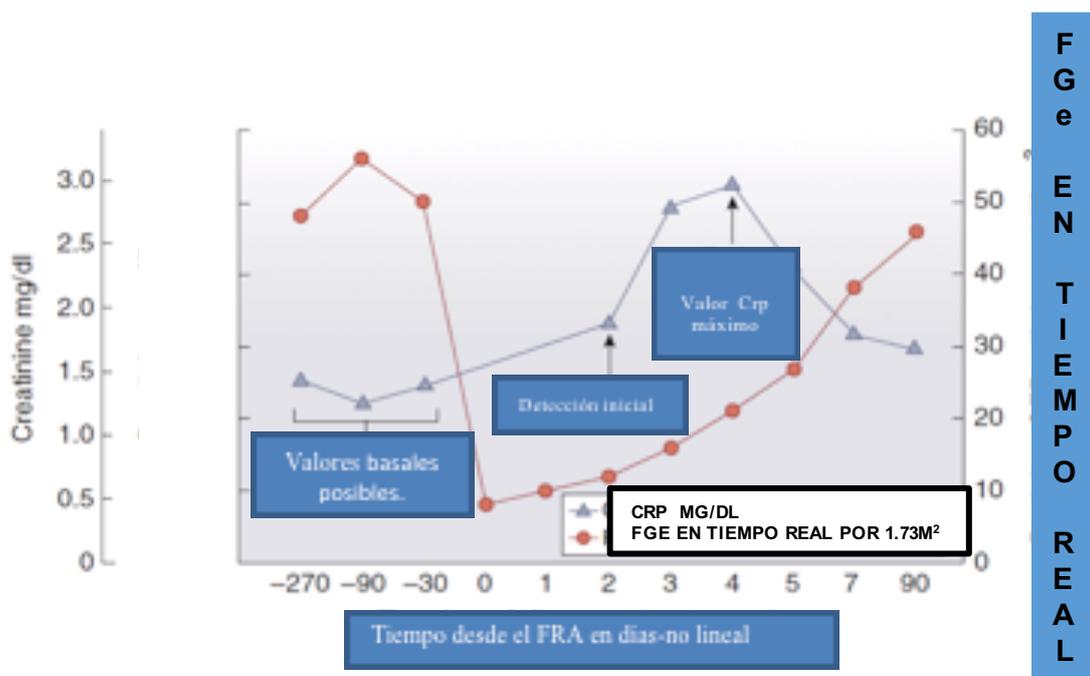


Figura 5. Posible evolución del filtrado glomerular y de la creatinina plasmática previo y durante un fracaso renal agudo ^[36]

Los siguientes factores pueden tener un efecto agudo sobre la cifra de creatinina o un efecto crónico, afectando a la estimación del filtrado glomerular basal o a la capacidad de generar creatinina durante el FRA (Tabla 19)^[36].

A. Factores que influyen de forma aguda en los valores de creatinina plasmática
Aumento brusco de la Crp
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta rica en carne • Aumento en la generación de creatinina: Rabdomiolisis • Disminución FG: Fracaso Renal agudo • Reducción en la secreción tubular de creatinina. Cimetidina, Trimetropin
Elevaciones Falsas de Crp
<ul style="list-style-type: none"> • Interferencias con el análisis con técnica de Jaffé: Hiperglicemia, cetoacidosis, retraso en la centrifugación de la muestra, elevada concentración de proteínas plasmáticas, hemólisis de la muestra • Interferencias con el análisis con técnica enzimática: elevada concentración de proteínas plasmáticas, lidocaína
Ascensos/descensos bruscos en los valores de creatinina
<ul style="list-style-type: none"> • Descenso en la producción de Crp: Sepsis • Aumento del volumen de distribución. Edematización, sobrecarga aguda de fluidos
B. Factores que influyen de forma crónica en los valores de Crp, afectando al FGe y al incremento normal de la Crp en el FRA
Elevación “crónica”
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la producción de Cr: Masa muscular aumentada, raza afro-caribeña • Descenso del FG: enfermedad renal crónica
Falso descenso de Creatinina plasmática
<ul style="list-style-type: none"> • Interferencias con el análisis con técnica de Jaffé: Hiperbilirrubinemia • Interferencias con el análisis con técnica enzimática: Hiperbilirrubinemia y hemólisis

Reducción crónica de la Creatinina plasmática

- **Baja ingesta de proteínas (carne)**
- **Descenso de la producción de Cr por baja masa muscular. Ancianos, mujeres, situaciones de pérdida de masa muscular, amputaciones, desnutrición, enfermos críticos**

Tabla 19. Factores que influyen en la Creatinina plasmática ^[36]

Por tanto, y a modo de resumen, podemos decir que numerosos factores, incluyendo la sepsis y la sobrecarga de volumen ^[38] situaciones relativamente frecuentes en el TPH, pueden influir sobre los niveles de creatinina plasmática independientemente de la función renal, lo que hace de la creatinina plasmática un biomarcador deficiente en el diagnóstico y en la valoración del FRA en este tipo de pacientes ^[36].

7.7 Importancia del fracaso renal agudo en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

El FRA supone una mayor utilización de recursos y un incremento del riesgo de muerte en distintos contextos clínicos ^[32].

Uchino et al. en un estudio multicéntrico de 54 hospitales en 23 países, estudiaron de manera prospectiva 29.269 pacientes ingresados por distintas causas en unidades de críticos, con el objetivo de determinar la incidencia del FRA y su influencia sobre la evolución. Aproximadamente un 6 % de los pacientes incluidos presentó FRA grave, asociándose a una mortalidad hospitalaria muy elevada (60% de los pacientes que lo sufrieron falleció durante su estancia en el hospital) [39].

El trabajo de Chertow et al. también publicado en 2005, incluyó a más de 9.000 pacientes ingresados en diferentes servicios médicos y quirúrgicos de un único centro. Demostró que el FRA se asociaba de forma significativa a mortalidad, duración de la estancia y a los costes, incluso después de ajustar por edad, sexo, diagnóstico, gravedad de la enfermedad o presencia de enfermedad renal crónica (ERC). Así, el aumento de la cifra de creatinina sérica mayor o igual a 0.5 mg/dl incrementaba el riesgo de mortalidad 6.5 veces y un incremento mayor o igual a 2 mg/dl, 16.4 veces ^[40].

El incremento en el riesgo de muerte se relaciona con la gravedad del FRA, de forma que pequeños deterioros agudos de la función renal se asocian a un peor pronóstico ^[40], ^[41], ^[42], ^[43].

Un metaanálisis con estudios observacionales de cohortes y ensayos randomizados y controlados publicados entre 1990 y 2007 en los que se recogían datos sobre pequeñas variaciones en la creatinina plasmática (< 0.5 mg/dl o < 25%) concluyó que existía una relación entre mortalidad a corto plazo y cambios agudos en la creatinina plasmática y que mínimos cambios en ésta suponían un pronóstico peor en tipos de pacientes diferentes y en distintos contextos clínicos ^[44].

El FRA reversible, en el que el paciente, aparentemente, recupera de forma rápida su función renal previa es considerado habitualmente un problema clínico de escasa importancia y sin influencia apreciable sobre el pronóstico. Sin embargo, existen estudios que han puesto de manifiesto que incluso ese FRA se asocia de manera independiente al riesgo de muerte ^[39].

7.8 Características del Fracaso renal agudo en el TPH

7.8.1 Causas de fracaso renal agudo en el trasplante

En la siguiente tabla se exponen las causas generales de FRA en el TPH ^[45].

PARENQUIMATOSO

1. *Necrosis tubular aguda*

Isquemia: sepsis/shock

Nefrotóxicos: CI, aminoglucósidos, anfotericina B, ciclofosfamida/ifosfamida, cisplatino y carboplatino, metotrexato, antivirales (Aciclovir, foscarnet)

2. Nefritis intersticial aguda: *por Fármacos (antibióticos, alopurinol, IBP, AINES, tiazidas, furosemida) por Infecciones (CMV, pielonefritis, infecciones sistémicas, adenovirus, BK virus...*

3. Vascular: *Microangiopatía trombótica (anticalcineurínicos, rapamicina, gencitabina) y Trombosis venas renales.*

OBSTRUCTIVA

1. Intratubular: *Síndrome de lisis tumoral/nefropatía por uratos y Nefropatía por cristales (aciclovir endovenoso, metotrexato...)*

2. Extrarrenal. *Causas urológicas: compresión tumoral, fibrosis retroperitoneal, cistitis hemorrágica, fungal ball...*

PRERRENAL

Deshidratación: escasa ingesta oral, vómitos, diarrea.

Sepsis/Shock

Fármacos: anticalcineurínicos, AINES, IECAS/ARA II.

SOS

Síndrome de hiperpermeabilidad capilar/síndrome del implante

Fallo cardíaco: derrame pericárdico/taponamiento cardíaco.

AINES: antiinflamatorios no esteroideos, IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II, SOS: Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado. CI: contrastes ioadados, IBP: inhibidores de la bomba de protones, CMV: citomegalovirus

Tabla 20. Causas de Fracaso Renal Agudo ^[45]

Cuando evaluamos los pacientes que desarrollan FRA tras el TPH, sin embargo, la causa más frecuente suele ser multifactorial, no existiendo una única circunstancia atribuible. En otras ocasiones sí que podremos establecer alguna situación concreta como causal, siendo la nefrotoxicidad por distintos fármacos, seguida del SOS, la sepsis y las MAT las causas más frecuentemente relacionadas ^[46].

En estudios publicados recientemente se ha intentado evaluar el momento de la aparición de FRA en el seno del TPH. Hasta la fecha, dichos estudios establecen que el FRA se produce de manera más precoz en los TPH mieloablativos. En los no mieloablativos el tiempo de aparición oscila entre los 22 a los 60 días, siendo, en la mayoría, el segundo mes el de mayor incidencia ^[46].

Las características clínicas y el momento de aparición del fracaso renal puede ayudar a la hora de identificar su causa. El FRA prerrenal suele producirse en las primeras semanas tras el procedimiento. Las náuseas, los vómitos y la diarrea son efectos adversos asociados a la mayoría de protocolos de quimioterapia usados en el acondicionamiento. La presencia de mucositis, casi universal, dificulta, en este grupo de pacientes la ingesta hídrica, por lo que un adecuado balance de líquidos, con una especial atención al peso de los pacientes, será crucial para evitar situaciones de deshidratación. Durante la fase de neutropenia, tras el acondicionamiento, la aparición de infecciones supone un elevado riesgo de desarrollar sepsis, llevando a hipotensión arterial, hipoperfusión renal y posibilidad de daño renal. El síndrome de lisis tumoral, caracterizado por la aparición de hiperkaliemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia es en la actualidad una rareza merced a los planes habituales de hidratación y al uso de agentes hipouricemiantes como la rasburicasa. El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) del hígado, comentado en un apartado anterior, aparece de manera característica en los treinta primeros días tras el trasplante, y tiene una incidencia de alrededor del 10% de los trasplantes alogénicos, siendo su frecuencia muy baja en los autólogos. El uso de fármacos como el defibrotide, con efectos anti-trombóticos, anti-isquémicos y anti-inflamatorios a nivel local, han mejorado la supervivencia, si bien la aparición de esta complicación ensombrece el pronóstico ^[47].

7.8.2 Incidencia del desarrollo de FRA en el TPH

En la siguiente figura podemos observar la elevada incidencia de FRA en el TPH en comparación con otro tipo de pacientes hospitalizados. Figura 6.

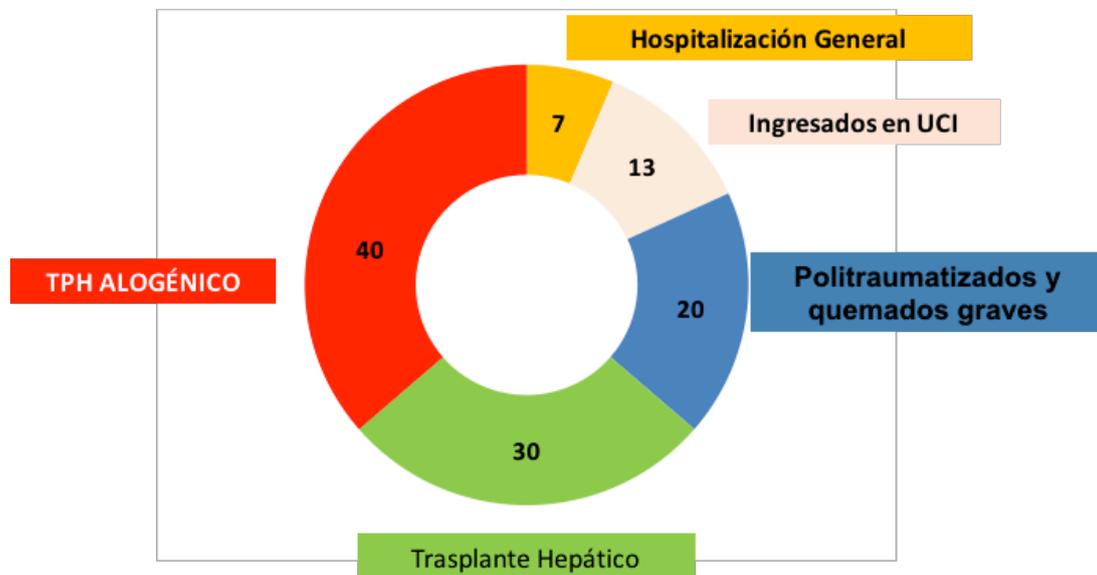


Figura 6. Incidencia en % de FRA en distintas poblaciones hospitalarias. Modificado de Mollitoris B et al [48]

Cuando revisamos los estudios de FRA en el TPH, se hace patente un doble problema, lo que dificulta en gran manera comparar los diferentes trabajos. En primer lugar el valor de creatinina plasmática con el que los diferentes estudios establecen que se ha producido un FRA, es decir un criterio que podríamos denominar cuantitativo y, en segundo lugar un criterio temporal, hasta cuándo consideramos que el aumento de las cifras de creatinina plasmática puede guardar relación con el trasplante. Cuando se revisa la literatura al respecto tanto el criterio temporal como el criterio cuantitativo, son variables, como podemos observar en la siguiente tabla, de tal manera que del total de artículos relevantes que existen en la bibliografía, tan sólo 5 utilizan formas consensuadas para la definición de FRA, y sólo tres de éstos definen un criterio temporal (Tabla 21).

Estudio/Año	N° pacientes	Definición FRA	Incidencia FRA	Tiempo FRA
Zager et al/1989	272	Doblar Crp	Mieloablatoivo: 53% Autologo: 39%	NE
Gruss et al/1995	260	Doblar Cr al ingreso/ Crp mayor o igual a 2mg/dL	Mieloablatoivo 35.4%	NE
Parikh et al/2002	88	Doblar Crp	Mieloablatoivo 69%	Media 16 días
Létorneau et al/2002	57 UCI	Doblar Crp.	Mieloablatoivo 73.7%	NE
Hahn et al/2003	97	Necesidad de HD	Mieloablatoivo 21%	NE
Fadia et al/2003	173 Sólo AL e inducción con melfalán	↑ Crp en más de 1mg/dL o doblar Crp a valor >o igual a 1.5	Autólogo 21%	Rango 14-27 días Media 7 días
Hingorani et al/2005	147	Doblar Crp	Mieloablatoivo 36%	Rango 1-97 días Media 33 días

Parikh et al/2005 <i>METANÁLISIS</i>	140	Doblar Cr o ↓FG 50%	Mieloablatoivo 73%	NE
Lopes et al/2006	140	Doblar Crp	Mieloablatoivo: 27% Autólogo: 12%	NE
Caliskan et al/2006	47	↓ClCr >25%.	Mieloablatoivo: 91% Autólogo: 52%	100 días
Kersting et al/2007	363	Doblar Crp	Mieloablatoivo 49,5%	7-90 días Media 40 días
Mae et al/ 2008	54	Doblar Crp	Mieloablatoivo 27.8%	100 días
Piñana et al/2009	188	↓MDRD>25%	Mieloablatoivo 52%	1 año
Ando et al/2010	249	RIFLE y AKIN	Mieloablatoivo 66% RIFLE/61,7% AKIN Alogénico de intensidad reducida 48.3%RIFLE/40%AKIN Autólogo 18.8% RIFLE/10.4% AKIN	NE

Hosing et al/2010	64	↑ de Crp en 0,3mg/dL o ↑Crp por 1.5. Si Crp basal > 4 se necesita ↑ de Crp en 0,5mg/dL	Autólogo 14%	NE
Liu et al/2011	62	AKIN	Alogénico de intensidad reducida 29%	100 días
Helal et al/2011	101	Doblar Crp.	Mieloablatoivo 57.4%	NE
Bao et al/2011	143	RIFLE	Mieloablatoivo 48.9%	100 días
Kagoya et al/2011	207	RIFLE	Mieloablatoivo 76.3%	100 días
Canet et al/2014	75 UCI	KDIGO	Mieloablatoivo 65%	NE

FRA: Fracaso renal agudo. HD: Hemodiálisis NE: No especificado. Crp: Creatinina plasmática. UCI: Unidad de cuidados intensivos. AL: Amiloidosis primaria

Tabla 21. Fracaso renal agudo en el TPH. Revisión de la literatura [46], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61]

La incidencia de desarrollo de FRA en este grupo de pacientes varía en función del tipo de trasplante realizado y de la definición de FRA utilizada en los diferentes estudios publicados. De esta manera, en el primer estudio de relevancia publicado al respecto, se

encontró una incidencia de FRA del 53% con necesidad de hemodiálisis en la mitad de los mismos ^[62]. En otro estudio posterior, Parikh et al en su grupo de 88 pacientes que se sometieron a un TPH alogénico, observaron que hasta en el 92% de los mismos se producía deterioro de la función renal ^[63]. En estudios más recientes se sigue observando una elevada incidencia de FRA, que oscila entre el 30 y el 70%, precisando tratamiento sustitutivo renal entre el 1 y el 19% de los casos ^[64].

El riesgo de FRA es claramente superior en aquellos que reciben un trasplante alogénico frente a trasplante autólogo, y mayor en los que reciben un acondicionamiento con quimioterapia a dosis plenas (mieloablativos) que si son de intensidad reducida ^[65]. La incidencia en los alogénicos oscila, como se ha comentado con anterioridad entre el 30-70%, comparado con el 12-24% en los autólogos ^[66]. En un estudio comparativo, la incidencia de FRA fue de un 21% en TPH autólogos, un 40% en no mieloablativos y de hasta un 69% en mieloablativos ^[11].

7.8.3 Pronóstico

El desarrollo de fracaso renal agudo en estos pacientes se asocia con un pronóstico desfavorable a corto y a largo plazo, con riesgo de muerte claramente aumentado en los seis meses posteriores al trasplante, y una supervivencia al año y a los cinco años hasta un 20% inferior a aquellos trasplantados que no desarrollaron fracaso renal ^{[63], [65]}.

El pronóstico en aquellos que requieren tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (UCI) y/o precisan diálisis es aún peor, con una mortalidad que alcanza el 80% si se trasladan a UCI ^[54] y en algunas series, la mortalidad de aquellos que requieren tratamiento sustitutivo renal (TSR) se aproxima al 100% ^[57].

Si tenemos en cuenta las consecuencias negativas, claramente establecidas en diferentes estudios, del desarrollo de FRA en los pacientes hospitalizados, tanto desde el punto de vista clínico (aumento de mortalidad, evolución a enfermedad renal crónica), como desde el punto de vista de costes por hospitalización prolongada y consumo de recursos, se entenderá la importancia de la identificación precoz del FRA en este grupo de pacientes, circunstancia que puede mejorar claramente el pronóstico y la evolución posterior ^{[29], [39]}.

7.9 NECESIDAD DEL USO DE BIOMARCADORES EN EL FRA

7.9.1 Concepto de Biomarcador

En medicina un biomarcador es una molécula cuyos niveles nos permiten obtener información sobre la salud y la enfermedad de las personas, ya sea desde el punto de vista diagnóstico y/o pronóstico ^[67].

7.9.2 Etapas para validar un marcador de uso clínico en el caso del FRA

Las etapas para validar un marcador de uso clínico en el caso del FRA son las siguientes:

- 1. Descubrimiento del biomarcador en estudios preclínicos.*
- 2. Desarrollo de un ensayo que permita su medida, fiable, reproducible y adaptado al tipo de muestras y a las condiciones del FRA.*
- 3. Evaluación en muestras retrospectivas, de ensayos clínicos o estudios observacionales, para comprobar que es capaz de detectar FRA y que añade alguna ventaja sobre las pruebas ya disponibles (precocidad, diagnóstico diferencial, pronóstico...)*
- 4. Validación, en ensayos clínicos prospectivos de su capacidad para superar la información proporcionada por los biomarcadores disponibles en ese momento, aportando datos de sensibilidad y especificidad y puntos de corte absolutos para uso clínico*
- 5. Demostración del beneficio para el paciente de una forma coste-efectiva en la práctica clínica diaria.*

El FRA es, por su prevalencia y gravedad un problema clínico de primer nivel. Cuando aparece, es necesario un análisis correcto del daño-beneficio de las posibles

intervenciones terapéuticas. Además, el tratamiento del FRA es un proceso complejo, con un gran consumo de recursos sanitarios, por lo que realizar un diagnóstico etiológico correcto y establecer un pronóstico adecuado es fundamental ^[67]. Carecemos de biomarcadores suficientemente establecidos para poder predecir si un determinado paciente presentará un FRA. Numerosos estudios han pretendido establecer criterios para diferenciar la etiología del FRA debido a sus implicaciones a nivel terapéutico y pronóstico. Es posible que los mayores esfuerzos se hayan orientado a evaluar el grado de afectación estructural renal irreversible, es decir, a diferenciar el FRA prerrenal de una necrosis tubular aguda (NTA), para poder optimizar el tratamiento de estos pacientes ^[67]. Podríamos concluir que sería importante disponer de marcadores fiables para el FRA, de cara a conseguir un diagnóstico etiológico precoz, instaurar posibles tratamientos y establecer un pronóstico certero ^[67]. En la siguiente tabla se resumen los principales biomarcadores estudiados en FRA.

DETECCIÓN PRECOZ DE RIESGO DE FRA

Suero: NGAL, cistatina C

Orina: NGAL, IL-18, KIM-1, GST, L-FABP, netrina 1

DIAGNÓSTICO DE LESIÓN RENAL

Suero: NGAL, cistatina C, IL-18

Orina: NGAL, KIM-1

DIAGNÓSTICO DE DESCENSO DE FILTRADO GLOMERULAR

Suero: cistatina C, creatinina, urea, SDMA

PRONÓSTICO DE LESIÓN RENAL

Suero: NGAL, cistatina C, creatinina, urea, IL-6, PCR

Orina: NGAL, KIM-1

NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos, KIM-1: molécula de daño renal 1, GST: glutation-S-transferasa, L-FABP: proteína transportadora de ácidos grasos de tipo hepático, SDMA: Dimetil arginina simétrica, PCR: Proteína C reactiva

Tabla 22. Biomarcadores en el estudio del FRA ^[67]

7.9.10 Uso en la clínica de la Creatinina plasmática para conocer la función renal

El uso en la clínica de la Crp para conocer la función renal tiene más de 80 años ^[68]. En aquellos pacientes con poca masa muscular, como pueden ser los pacientes con cáncer, su producción puede estar disminuida debido a una menor masa muscular, por lo que una Crp etiquetada como “normal” puede reflejar un filtrado glomerular bajo ^[69].

La determinación del aclaramiento de creatinina con recolección de orina de 24 horas puede ser más fiable que el uso de formulas que estimen el FG a partir de la Crp. La Agencia Europea del Medicamento recomienda el uso de iohexol, EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*) o iothalamato para el cálculo del FG en estos pacientes, de cara a evitar toxicidad secundaria a la medicación, si bien, en la práctica clínica diaria esto no es posible, quedando reservado a la investigación. De ahí que se necesiten otros biomarcadores además de los clásicos.

Sólo existen estudios relevantes en FRA sobre cistatina C, NGAL, interleucina 18, KIM-1 y L-FABP aunque también se han estudiado otras citocinas circulantes, con resultados poco concluyentes ^[69].

7.9.11 La cistatina C como biomarcador en el FRA

La cistatina C es una proteína de 122 aminoácidos y 13 Kda miembro de la familia de los inhibidores de las cisteína-proteasas, sintetizado por todas las células nucleadas. Circula por el torrente sanguíneo, se filtra en los glomérulos y es catabolizada por el túbulo proximal, sin ser secretada. Tiene características similares a la inulina (patrón oro para la medida del FG), salvo por el hecho de ser un metabolito endógeno, por lo que tiene el potencial de ser una herramienta muy útil para medir el FG. Mejora a la Crp en cuanto a que ésta sí es secretada por el túbulo y, además las concentraciones de cistatina C no dependen de la edad, el sexo, la raza o la masa muscular ^[70]. Diferentes estudios han analizado la idoneidad de la cistatina C como biomarcador de FRA. Se ha podido demostrar que en esta situación, por ejemplo, la elevación de los niveles de cistatina C plasmática preceden en 1-2 días al aumento de la Crp, y refleja mejor el descenso en el FG. No obstante hasta la fecha no existen estudios de peso que hayan demostrado que aporte información predictiva, etiológica o pronóstica ^{[69], [70]}.

Los estudios que han utilizado cistatina C como biomarcador en pacientes oncológicos, y concretamente en aquellos sometidos a TPH son muy escasos. En un primer momento se pensó que los niveles plasmáticos de cistatina C podrían verse influenciados por la masa tumoral, pero estudios posteriores han revelado que no existe dicha correlación. En otras publicaciones se ha demostrado que la cistatina C es superior a la Crp a la hora de monitorizar la función renal antes y durante la quimioterapia ^[71]. El meta-análisis de Dharnidharka et al. dónde se estudiaron 46 artículos publicados al respecto entre diciembre de 2001 y agosto de 2002, cistatina C fue claramente superior a creatinina plasmática como marcador de filtrado glomerular. Otra publicación reciente del grupo de Roos et al. ^[72], dónde estudian a más de 4000 pacientes VIH-positivos demuestra una mejor correlación con FG cuando se utiliza cistatina C. Estos y otros estudios confirman una cierta superioridad de la cistatina C sobre la creatinina plasmática a la hora de determinar deterioro de función renal. Sin embargo, pese a estos datos la cistatina no se ha impuesto en la práctica clínica diaria y sigue siendo una herramienta de uso en investigación. Las posibles razones que justificarían esta circunstancia incluirían: ^[73]

- Resistencia por parte de los profesionales a adoptar nuevos biomarcadores sin que su uso clínico esté bien establecido.
- Falta de evidencia en cuanto a que la cistatina C pueda tener ventajas con la Crp a la hora de tomar decisiones clínicas que afecten a los pacientes.
- La posible interacción entre el tratamiento con esteroides y la patología tiroidea con la determinaciones de cistatina C.
- La existencia de diferentes rangos de normalidad para los valores de cistatina C establecidos para diferentes grupos de edad.
- Falta de uniformidad o de estandarización en los métodos de medida de la cistatina C en función del medio en el que se realice.
- La existencia de estudios contradictorios, si bien la mayoría han demostrado la superioridad o al menos la no inferioridad de cistatina C comparada con Crp a la hora de identificar descensos en el FG.
- Coste económico y de tiempo de la técnica. La determinación de cistatina C mediante nefelometría supone un tiempo aproximado de 18 minutos, con un coste unas 20 veces mayor que la determinación de creatinina plasmática por

el método colorimétrico clásico de Jaffé y unas tres veces más caro que el método estandar enzimático.

De todas maneras se necesitan más trabajos que puedan evaluar el efecto que determinados fármacos pueden tener a la hora de interferir en las determinaciones de cistatina C ^[73].

Recientemente Hingorani et al. han evaluado el filtrado glomerular estimado por diferente fórmulas, incluidas algunas basadas en cistatina C, en una serie de pacientes en edad pediátrica sometidos a TPH con respecto a un patrón oro de determinación del filtrado como es la determinación de iohexol, una sustancia que ha sido utilizada como medio de contraste para pruebas de imagen, tras ser administrado vía endovenosa, concluyendo que ninguna de las fórmulas iguala a la determinación del FG por el aclaramiento de iohexol. Por otra parte, se trata de un grupo de pacientes pediátricos, todos ellos con una función renal basal normal y el estudio no esta diseñado para detectar la aparición de FRA ^[74].

8. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) EN EL SUPERVIVIENTE DEL TRASPLANTE

8.1 Definición

Según las recientes Guías de ERC del grupo KDIGO publicadas en la revista *Kidney International*, se define ERC como la aparición de anormalidades en la estructura o en la función del riñón presentes durante más de tres meses y con implicaciones para la salud. Se clasificará en función de la causa, del FG y de la presencia de albuminuria ^[75].

8.2 Clasificación

La publicación de las Guías KDOQI sobre ERC en el año 2002 permitió unificar criterios y comparar resultados de ensayos clínicos y estudios poblacionales ^[76].

Esta clasificación ha permitido saber que la ERC es muy prevalente (según los datos del estudio EPIRCE, la prevalencia de ERC en la población española es del 9,17%) y se asocia a una elevada morbilidad cardiovascular ^[77].

La incorporación a la práctica clínica de la clasificación de la ERC y la necesidad de

identificar a estos pacientes ha puesto de manifiesto dos importantes debilidades:

1. La inexactitud de las ecuaciones que estiman el FG.
2. Lo inadecuado que resulta basar la toma de decisiones únicamente en el cálculo del FG, desestimando factores de gran importancia pronóstica como la albuminuria ^[78].

La introducción de esta definición y clasificación está permitiendo estandarizar tanto las comunicaciones médicas como los estudios epidemiológicos, facilitando el diagnóstico y por tanto mejorando la prevención y las opciones de tratamiento de los enfermos afectados de ERC en sus diferentes estadios ^[78].

Esta clasificación impone estimar el filtrado glomerular (FGe), siendo conscientes de las limitaciones de las fórmulas que tenemos a nuestro alcance. Como novedad a clasificaciones anteriores, la presencia de albuminuria toma protagonismo a la hora de la toma de decisiones.

8.3 Estadios de ERC

En la siguiente tabla se representan los estadios de ERC y su pronóstico en función de la albuminuria. Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para mortalidad global, mortalidad cardiovascular, necesidad de HD/Trasplante renal, FRA y progresión de ERC (Tabla 23).

Pronóstico de ERC por IFR y categorías de Albuminuria: KDIGO 2012				Categorías de Albuminuria		
				Descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Aumento normal o	Aumento moderado	Aumento Severo
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías de IFR, Descripción y Alcance (mL/min/1,73 m ²)	G1	Normal o elevado	>90			
	G2	Descenso leve	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-	30-44			
	G4	Descenso severo	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

Nota: Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metanálisis de cohortes de población general². El riesgo menor corresponde al color verde (categoría "bajo riesgo" y si no hay datos de lesión renal no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color amarillo (riesgo "moderadamente aumentado"), naranja ("alto riesgo") y rojo ("muy alto riesgo"), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados.

IFR: Filtrado glomerular estimado

Tabla 23. Estadios de ERC. Pronóstico por FG y albuminuria. Modificado de ^[75]

8.4 Ecuaciones para el estudio del Filtrado Glomerular

Existen múltiples fórmulas para estimar el filtrado glomerular. La más utilizada ha sido la de Cockcroft-Gault, actualmente casi en desuso. Las más utilizadas en la actualidad son las obtenidas a partir del estudio MDRD y la CKD-EPI. Las primeras se desarrollaron en el año 1999 a partir de los datos de 1628 pacientes con ERC utilizando como método de referencia el aclaramiento de iotalamato, con valores representados en mL/min/1.73m² de superficie corporal ^[79]. La ecuación más precisa que incluía datos demográficos y séricos es la MDRD-7. En 2000 se publicó una versión abreviada incluyendo creatinina plasmática, sexo, edad y raza, con precisión similar. En la población estudiada, el 91% de los valores de FGe mediante MDRD estaba dentro del 30% de variación de los valores reales de FG, demostrando mayor precisión que la ecuación de Cockcroft-Gault y que el aclaramiento de creatinina ^[79].

Ecuación MDRD-4
$FGe = 186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times 1,21 \text{ (si etnia negra)}$

FGe= filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m²)
 Creatinina = concentración sérica de creatinina en mg/dL
 Edad en años

Tabla 24. Ecuación a utilizar para métodos de medida de creatinina sérica no estandarizados

En 2005, la ecuación abreviada se reformuló para poder ser utilizada en laboratorios en los que comenzaba a utilizarse creatinina plasmática con trazabilidad para el método de referencia IDMS [79].

Inicialmente las fórmulas recomendadas fueron la MDRD-4 (*Modification of Diet in Renal Disease*) o MDRD-IDMS en función de qué método se utilizase para la determinación de la creatinina plasmática, el de referencia, esto es, el basado en la espectometría de masas con diluciones isotópicas (*Isotope-Dilution-Mass-Spectrometry*) u otro distinto.

La limitación más importante de determinar el FG por la fórmula de MDRD es su escasa correlación con los valores de función renal real en el caso de valores superiores a 60 mL/min/1.73m², por lo que en la actualidad, a partir de las recomendaciones de distintas sociedades científicas, se utilizan fórmulas que estiman el FG de manera más precisa, como la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), que está basada en la creatinina estandarizada y, utiliza los mismos parámetros que MDRD (sexo, raza y edad) [78]. Con esta fórmula se produce una reasignación de los estadios superiores de ERC, permitiendo una clasificación más exacta y evitando que se diagnostiquen como enfermos renales crónicos un número importante de individuos, sobre todo mujeres, de forma inadecuada [78].

8.5 Indicaciones clínicas para medir el aclaramiento de creatinina

En determinados contextos clínicos (con un nivel de evidencia basada en opinión) éstas fórmulas o ecuaciones no podrán ser utilizadas, debiendo utilizar medidas directas del FG. En la siguiente tabla (Tabla 25), se describen esas situaciones:

En negrita, situaciones que potencialmente pueden darse en el TPH

Cambios importantes en la masa muscular
Amputaciones, enfermedades musculares, paraplejas...
Desviaciones extremas del índice de masa muscular (IMC)
Desnutrición/obesidad
Evaluación de potenciales donantes renales
Dietas vegetarianas
Monitorización del impacto o la toxicidad de fármacos con eliminación renal
Razas en las que las ecuaciones no se hayan validado
Cambios rápidos en la función renal (FRA)
Embarazo
Hepatopatía grave
Enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) o para medir la función renal residual (FRR) en pacientes en diálisis

Tabla 25. Indicaciones clínicas para medir el aclaramiento de creatinina ^[79]

8.6 Aparición de ERC en pacientes que han recibido un trasplante

La ERC es significativamente más frecuente en pacientes que han recibido un TPH que en la población general, con una prevalencia que oscila entre el 18% y el 66% en adultos dependiendo de la definición que se utilice en el estudio en cuestión, del tipo de trasplante y del tiempo de seguimiento considerado ^[29].

Aunque habitualmente la ERC se manifiesta entre los 6 y los 12 meses post TPH, la incidencia acumulada se incrementa conforme se prolonga el tiempo de evolución ^[29].

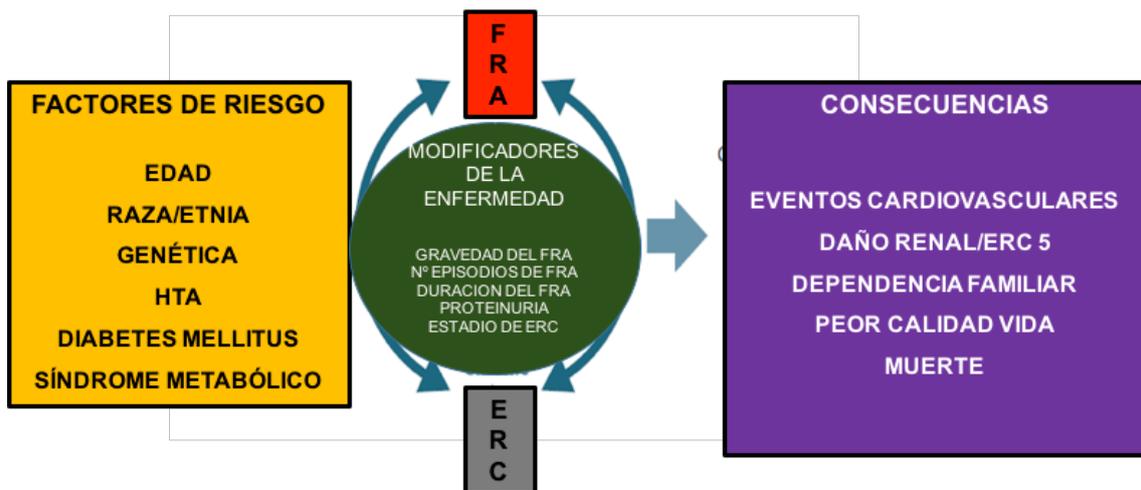
Los pacientes trasplantados comparten factores de riesgo de ERC con la población general, como por ejemplo los episodios previos de FRA, el envejecimiento, la diabetes mellitus o la hipertensión arterial y a la vez presentan factores de riesgo inherentes al TPH, como la EICH tanto en su forma aguda como crónica. La causa exacta del

deterioro crónico de la función renal, en la mayoría de casos no llega a identificarse, si bien, en algunos casos si que puede establecerse una relación causal.

8.7 Fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica como síndromes interconectados

La posible relación entre FRA y ERC es un tema que ha adquirido gran importancia en los últimos años. El estudio de Ishani et al. analizó datos de más de 230.000 pacientes de más de 66 años en EEUU, beneficiarios de *Medicare* y hospitalizados por motivos diferentes durante el año 2000. Un 3.1% recibió un diagnóstico de FRA al alta. Ajustando por distintos factores, el riesgo de desarrollar ERC terminal en los siguientes dos años al alta era 41.2 veces superior para los pacientes que desarrollaban FRA con ERC previa respecto a los pacientes sin FRA, 13 veces superior para los que desarrollaban FRA sin ERC previa y 8.4 veces superior para los pacientes con ERC previa sin FRA [80].

En la siguiente figura se intenta reflejar la influencia de distintos factores en el desarrollo de ERC. Como vemos, el FRA puede jugar un papel importante en la evolución. (Figura 7)



DM:diabetes mellitus, CV: cardiovascular, ABVD: actividades básicas de la vida diaria

Fig 7. Fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica como síndromes interconectados (modificado de [81])

8.8 Causas de ERC en el trasplantado

La biopsia renal y la práctica de necropsias han permitido esclarecer las posibles causas de ERC tras el TPH, pero no se ha identificado una entidad que predomine ^[82].

Independientemente de la causa de la ERC, los sujetos trasplantados tienen un riesgo mayor que la población general de progresión a estadios avanzados de ERC y a necesidad de tratamiento sustitutivo renal (TSR), siendo la supervivencia de estos pacientes en diálisis muy baja, con mayor mortalidad en relación a infecciones intercurrentes que el resto de población en diálisis ^[82].

En la siguiente tabla (Tabla 26) se exponen las principales causas de ERC tras el TPH.

IDIOPÁTICAS
TRATAMIENTO CRÓNICO CON ANTICALCINEURÍNICOS
ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED
Síndrome nefrótico
Microangiopatía trombótica
NEFRITIS POR IRRADIACIÓN/NEFROPATÍA DEL TPH
GLOMERULOPATÍAS
Glomeruloesclerosis segmentaria y focal
Nefropatía membranosa
Nefropatía por cambios mínimos
Nefropatía por inmunoglobulina A

Tabla 26. Causas de ERC tras el TPH ^[82]

8.9 Necesidad de la monitorización de la función renal en el seguimiento del TPH a largo plazo

Existen por lo tanto distintas circunstancias que pueden ocurrir en los pacientes sometidos a un TPH a lo largo de su evolución que están claramente relacionadas con el desarrollo de ERC. Los que han quedado demostrados en las distintas publicaciones se representan en la siguiente figura (figura 8) [29].

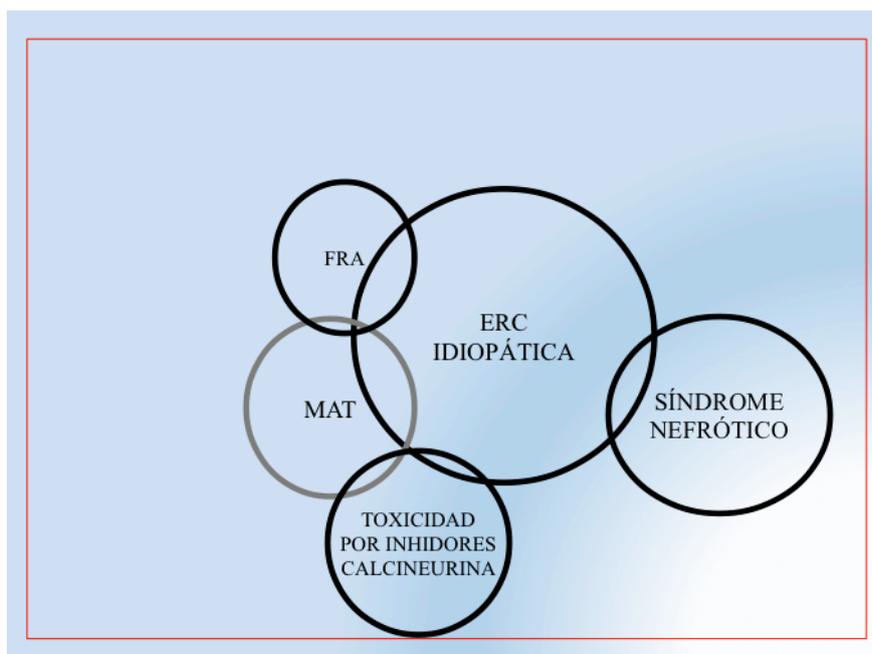


Figura 8. Elementos a tener en cuenta en el desarrollo de ERC en los supervivientes del TPH [29]

La aparición de ERC tras el TPH es una situación, como se ha dicho, no infrecuente. El aumento del número de trasplantes realizados supone un aumento de las posibilidades de daño renal en relación con el mismo, por lo que el poder identificar a aquellos pacientes con un riesgo aumentado de desarrollar ERC va a ser fundamental, tanto para la prevención como para una vez establecido, evitar su progresión.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El fracaso renal agudo en los pacientes sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos es una complicación frecuente cuya aparición tiene un marcado impacto sobre la mortalidad y la aparición de enfermedad renal crónica. Diversas variables relacionadas con la población estudiada, el tipo de trasplante, la quimioterapia utilizada y las complicaciones asociadas pueden influir sobre el desarrollo de FRA y su detección mediante el uso de Cistatina C en plasma puede relacionarse mejor con el pronóstico que el uso de creatinina sérica.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Establecer la incidencia de fracaso renal agudo en una serie consecutiva de pacientes trasplantados en la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y analizar su impacto en la supervivencia global y en el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica.

Objetivos secundarios

1. Comparar la incidencia del fracaso renal agudo postrasplante de progenitores hematopoyéticos definido mediante las escalas AKIN y RIFLE con los datos de la bibliografía en este contexto clínico.
2. Valorar, de forma retrospectiva, si la identificación del fracaso renal agudo mediante cistatina C permite un diagnóstico más precoz que el uso de la creatinina plasmática.
3. Análisis de los factores clínicos basales (características de los pacientes, enfermedad de base, modalidad de trasplante) relacionados con el riesgo de desarrollar fracaso renal agudo postrasplante.

4. Determinar la influencia del uso de nefrotóxicos en el período post-trasplante (contrastes iodados, aminoglucósidos, anticalcineurínicos) en la aparición del fracaso renal agudo.
5. En el TPH alogénico, determinar la incidencia de enfermedad injerto contra huésped, síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado y microangiopatía trombótica, así como su influencia en el desarrollo de fracaso renal agudo.
6. Valorar la influencia de la aparición de complicaciones infecciosas graves como la sepsis y la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos sobre la aparición el fracaso renal agudo.

MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL Y MÉTODO

Se presenta un estudio observacional y prospectivo sobre el fracaso renal agudo en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Este estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia, se siguieron los principios de la declaración de Helsinki ^[83], y se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes siguiendo las Normas de Helsinki y de acuerdo con la Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre sobre la Protección de datos de carácter personal.

1. PACIENTES

Se consideraron potenciales candidatos al estudio todos los pacientes mayores de 15 años sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. En total, 222 pacientes trasplantados de forma consecutiva entre los años 2006 y 2010 fueron incluidos en el trabajo, tras firma del consentimiento informado.

En caso de que un mismo paciente recibiera más de un TPH durante el período de estudio, únicamente se consideró el último de los procedimientos.

Se excluyeron aquellos pacientes en los que por distintos motivos las muestras no habían sido recogidas de forma adecuada o aquéllos en los que no pudo realizarse el seguimiento deseado.

Los pacientes se siguieron de forma prospectiva desde el momento de la inclusión. Se monitorizó la creatinina plasmática cada 48h como mínimo desde el día del ingreso para el TPH hasta el momento del alta hospitalaria.

Se definió como creatinina basal el valor de la creatinina plasmática al ingreso, previa al inicio del acondicionamiento. En todos los casos se recogieron tanto datos demográficos como de comorbilidad.

El criterio de valoración primario del estudio fue la aparición de fracaso renal agudo definido como un aumento de la creatinina plasmática siguiendo los criterios de la clasificación AKIN. El volumen de diuresis de cada paciente no se tomó en consideración.

2. OBTENCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

La extracción de las muestras de sangre se realizó en la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Hospital Clínico Universitario de Valencia, utilizando el protocolo habitual de la unidad ^[84].

La creatinina plasmática se determinó a partir de métodos enzimáticos en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario de Valencia. En ese momento no se utilizaba un método estandarizado conmutable y con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica (*Isotope-Dilution Mass Spectrometry, IDMS*).

Se obtuvo hemograma diario hasta el alta hospitalaria y gasometría venosa una vez por semana en pacientes que recibiesen nutrición parenteral total o, con la frecuencia necesaria si se produjo deterioro de la función renal. Análisis de orina (sedimento y anormales): según criterio médico ^[84].

3. DETERMINACIÓN DE CISTATINA C PLASMÁTICA

La determinación de cistatina C en suero se realizó en el Laboratorio de Bioquímica del Hospital Clínico Universitario de Valencia mediante un ensayo estandarizado por inmunonefelometría con un nefelómetro BNII (*Siemens Healthcare Diagnostics*).

Se trata de una técnica automatizada que permite cuantificar proteínas del suero y otros líquidos biológicos con una mayor sensibilidad y precisión que otras técnicas tradicionales de inmunodifusión radial y turbidimetría.

La reacción de inmunoprecipitación producida por el complejo antígeno-anticuerpo es detectada por un haz de luz que se dispersa en un ángulo determinado entre 10 a 70° en relación al rayo incidente. La cantidad de luz dispersada es proporcional a la concentración de los complejos antígeno-anticuerpo presentes en la muestra en un

amplio intervalo de concentración. La sensibilidad se puede incrementar mediante las partículas de látex recubiertas con anticuerpos o antígenos. Esta tecnología hace posible medir pequeñas moléculas, tales como la Homocisteína y la Cistatina-C o compuestos que requieren una óptima sensibilidad a bajas concentraciones, como PCR de alta sensibilidad o las subclases de IgG3/IgG4.

4. METODOLOGÍA: ANÁLISIS DE DATOS

4.1 Análisis de datos e inferencia estadística

Los resultados se analizaron con el programas SPSS en su versión 21.0. Se han aplicado técnicas de análisis descriptivo e inferencia estadística con el fin de determinar la relación entre el fracaso renal y distintos factores basales y evolutivos. Así, para variables cuantitativas se muestra la media, desviación típica y número de casos, mientras que para variables cualitativas se presentan resultados en forma de tablas de frecuencias. Para comprobar la asociación entre estas variables y la presencia de fracaso renal, se ha utilizado la escala AKIN tomando el valor de la unidad como umbral de referencia. Por tanto, la presencia de fracaso renal medido inicialmente según una escala, se ha transformado en este trabajo en una variable cualitativa que representa la presencia o ausencia de este fenómeno. Por esta razón, la asociación entre variables cualitativas y fracaso renal se ha valorado según tablas de contingencia y pruebas de independencia basadas en el estadístico χ^2 . Del mismo modo, para analizar el grado de relación entre fracaso renal y otras variables cuantitativas se ha aplicado el análisis de la varianza (ANOVA), mostrando como resultado el valor del estadístico F de Fisher y el valor de significación asociado. El nivel de probabilidad aceptado como significativo fue de $p < 0.05$.

4.2 Regresión logística binaria

Estos análisis han permitido establecer la relación de cada variable con la presencia de fracaso renal agudo. Sin embargo, puesto que el análisis independiente de cada variable no ofrece una visión general del efecto de cada una de ellas cuando actúan en conjunto, se ha recurrido a técnicas de análisis multivariante, concretamente, se ha aplicado la regresión logística para identificar los factores determinantes en el fracaso renal. Para ello se ha ejecutado una regresión logística binaria, donde la variable dependiente es el

fracaso renal medido por AKIN sí/no. En términos generales, tienen mayor influencia aquellos factores con valores de significación (Sig o p) menores a 0.05. En este caso se ha mantenido el criterio de trabajar únicamente con presencia o ausencia de fracaso renal agudo (sin incluir grados de gravedad según AKIN o RIFLE). Por consiguiente, la regresión logística binaria se ha seleccionado como técnica más apropiada, pues permite predecir la presencia o ausencia de una característica como el FRA según los valores que toma cada caso en un conjunto de variables predictoras, como por ejemplo las variables relativas al tratamiento que sigue cada paciente.

La regresión logística resulta útil para los casos en los que se desea predecir la presencia o ausencia de una característica o resultado según los valores de un conjunto de predictores. Es similar a un modelo de regresión lineal pero está adaptado para modelos en los que la variable dependiente es dicotómica. Los coeficientes de regresión logística pueden utilizarse para estimar la razón de las ventajas (odds ratio) de cada variable independiente del modelo. La regresión logística se puede aplicar a un rango más amplio de situaciones de investigación que el análisis discriminante.

Esta técnica presenta ciertas ventajas frente a otras técnicas de clasificación, como el análisis discriminante. La regresión logística no se basa en supuestos distribucionales en el mismo sentido en que lo hace el análisis discriminante. Sin embargo, la solución puede ser más estable si los predictores tienen una distribución normal multivariante. Adicionalmente, al igual que con otras formas de regresión, la multicolinealidad entre los predictores puede llevar a estimaciones sesgadas y a errores típicos inflados.

Como medidas de bondad de ajuste se muestran el Estadístico de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (HL), que es más robusto que el estadístico de bondad de ajuste tradicionalmente utilizado en la regresión logística, especialmente para los modelos con covariables continuas y los estudios con tamaños de muestra pequeños. Se basa en agrupar los casos en deciles de riesgo y comparar la probabilidad observada con la probabilidad esperada dentro de cada decil. La hipótesis nula de este contraste es que no existen diferencias entre los valores observados y predichos. El estadístico HL se distribuye como una chi cuadrado con 8 grados de libertad. Por tanto, rechazar esta hipótesis nula significará que el modelo ajustado no es adecuado para ese nivel de significación. Por ello, siempre es deseable no rechazar esta hipótesis nula.

Los coeficientes Pseudo R2 son equivalentes al coeficiente de determinación R2 que se utiliza en regresión lineal múltiple, para medir la bondad de ajuste del modelo. Sin embargo, no se puede aplicar este coeficiente, porque los modelos logit y probit no son lineales. En principio, no existe una referencia absoluta de lo que se considera un buen Pseudo R2, en regresión logística. Lo habitual es utilizarlos para comparar la mejora de varios modelos sobre el mismo conjunto de datos. Sí se mantiene el criterio de, a mayor Pseudo R2, mejor bondad de ajuste. Finalmente la tabla de clasificación muestra los resultados prácticos del uso del modelo logístico, que muestra la distribución de valores observados y pronosticados. Los valores pronosticados se obtienen a partir del modelo estimado.

4.3 Análisis de correspondencias múltiples

Con el fin de identificar posibles agrupaciones o perfiles en el uso de fármacos del acondicionamiento, así como del tipo y grado de EICH agudo, se ha empleado un análisis de correspondencias múltiples. De esta forma, se pretende identificar relaciones en un conjunto de variables cualitativas, cada una de las cuales consta de dos o más categorías, obteniendo como resultado un diagrama bidimensional a partir de la tabla de Burt. La posición de cada categoría de variable en este diagrama indica un grado de relación entre variables cercanas, ya que la proximidad indica relación o asociación entre categorías de variables, mientras que la lejanía o separación indica falta de relación o asociación. En cualquier caso, la importancia del análisis no radica en la localización exacta de cada categoría en el diagrama, sino en la cercanía o lejanía entre categorías de variables. El mapa relativo a las sustancias de acondicionamiento explica el 83.4% de la variabilidad de los datos, mientras que el mapa relativo al EICH agudo explica el 65.3% de la variabilidad. Las variables consideradas en el análisis de correspondencias, reciben el nombre de variables activas, pues se emplean para el cálculo de los ejes factoriales, en contraposición a las variables suplementarias que se proyectan a posteriori sobre el mapa anterior.

4.4 CURVAS ROC (*RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC*)

Las curvas ROC son un modelo gracias al cual podemos seleccionar los predictores o indicadores óptimos para las decisiones diagnósticas. En este trabajo se han empleado

para estudiar la relación entre creatinina y cistatina como pruebas diagnósticas de fracaso renal agudo, según escalas AKIN y RIFLE, y de exitus del paciente. Estas curvas ROC representan la Razón de Verdaderos Positivos (VPR) frente a la Razón de Falsos Positivos (FPR). La Razón de Verdaderos Positivos (VPR), también se conoce como sensibilidad y muestra en qué medida el test es capaz de detectar correctamente a los enfermos entre todos los enfermos de la muestra. Por otro lado, la Razón de Falsos positivos (FPR) indica en qué medida el test detecta incorrectamente a las personas sanas como enfermos entre todas las personas sanas.

En este análisis se utilizarán para representar la sensibilidad frente a 1-especificidad de creatinina y cistatina C plasmáticas como pruebas diagnósticas. En nuestro trabajo se consideró un valor de AUC como aceptable si era mayor o igual a 0.7 atendiendo a la literatura publicacada al respecto ^{[85], [86], [87]}.

4.5 Análisis de supervivencia

Finalmente se han obtenido las tasas de mortalidad y se ha realizado un análisis de supervivencia para estudiar el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el fallecimiento del paciente, en función de distintos niveles de gravedad de fracaso renal, medidos según las escalas AKIN y RIFLE. Así, las tablas de mortalidad y curvas Kaplan – Meier estiman la probabilidad condicional de que el paciente fallezca en cada intervalo del tiempo de seguimiento. Este tipo de modelización resulta muy adecuada para el análisis de datos censurados, como ocurre en este caso. La censura de los datos de este trabajo se conoce como censura por la derecha, y es la más habitual. Se refiere a que no se dispone de información sobre el tiempo de supervivencia real de algunos pacientes, desde el momento del diagnóstico, ya que abandonan el seguimiento.

En las tablas de mortalidad se observa la misma reducción de casos supervivientes a lo largo del tiempo, además de la tasa de impacto en cada intervalo. La tasa de impacto o función de riesgo (hazard rate) representa la probabilidad de que un individuo, que se supone vivo al inicio del intervalo, sobreviva al siguiente intervalo de tiempo. Es decir, es la probabilidad de supervivencia, condicionada a la supervivencia en los intervalos anteriores. Se observa que esta tasa de impacto es superior al inicio, y disminuye con el tiempo.

5. CISTATINA C PLASMÁTICA COMO MARCADOR DE FRA

Decidimos crear una variable, basada en el valor de la Cistatina C plasmática, para definir el fracaso renal agudo. Esta nueva variable para FRA incluye todos aquellos casos en los que:

- El valor de Cistatina C plasmática basal es inferior a 0.9 y supera este valor durante los 100 primeros días post-trasplante. Este criterio se cumplió en 55 casos, lo que representa un 24.8% de de la serie total de pacientes.
- Se produce un incremento en el valor de Cistatina C igual o superior al 50% respecto al nivel de Cistatina C basal durante los 100 primeros días post-TPH. Este criterio se cumplió en 50 casos, lo que representa el 22.5% de la serie.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS

1.1 Características de los pacientes

Del total de 222 pacientes incluidos en el estudio, 137 eran hombres y 85 mujeres, con un rango de edad de entre 16 y 70 años, media de edad de 48.9 años, desviación típica de 13.43. El 16,7% de ellos había pasado por un TPH previamente. En el momento del ingreso para trasplante, el índice de masa corporal (IMC) atendiendo a la fórmula de Quetelet estaba comprendido entre 14.5 y 38.5, con una media de 25.54, desviación típica de 3.76. Del total de pacientes, un 40,8 % tenían normopeso según la clasificación de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) [88].

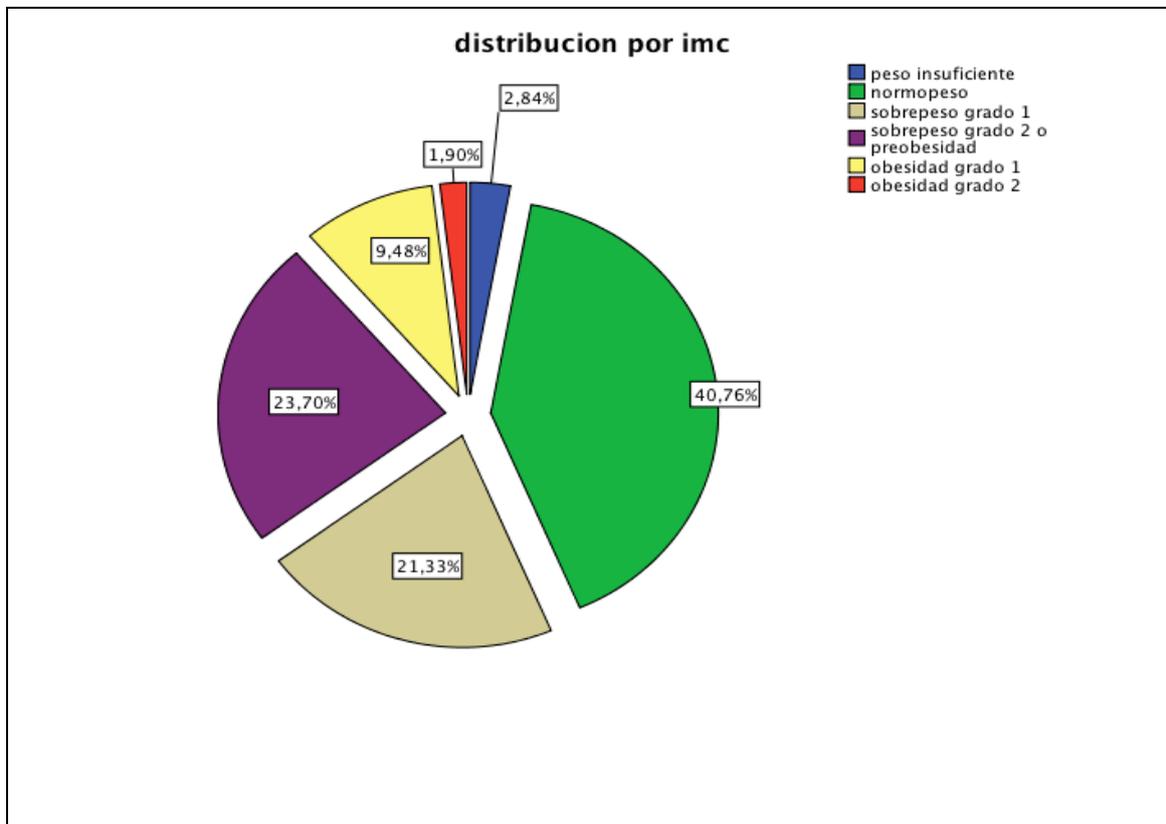


Fig 9. Clasificación de la muestra por IMC

Las características principales de la serie se muestran en la Tabla 27:

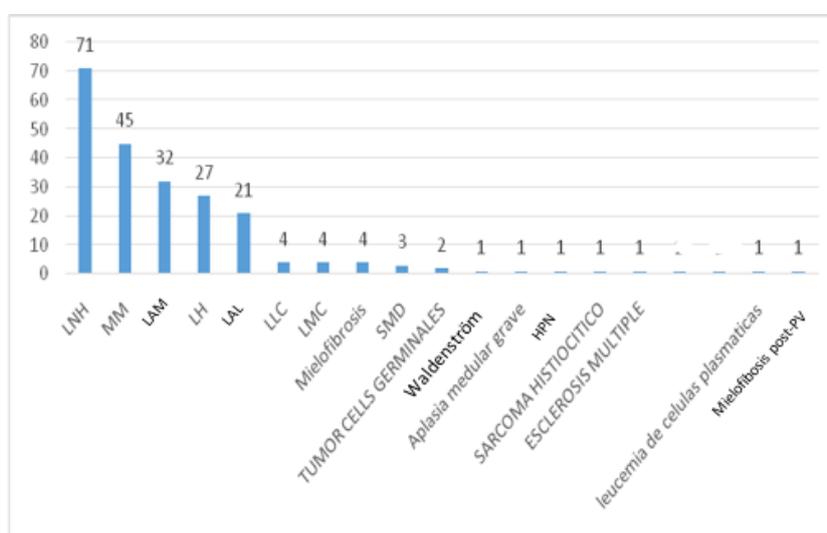
Sexo	Fuente de progenitores
Hombres..... 137 (61.7)	SP.....201 (90.5)
Mujeres..... 85 (38.3)	CU.....21 (9.5)
Edad al TPH (años)	MO.....0
Rango 16-70 X 48.9 DT 13.43	IMC (n=211)
16-39-----50 (22.5)	Peso insuficiente.....6 (2.8)
40-59-----111 (50)	Normopeso86 (40.8)
>60-----61 (27)	Sobrepeso grado 145 (21.3)
Edad por tipo de TPH (años)	Sobrepeso grado 250 (23.7)
T Autólogo.....51.2 (DT 12.6)	Obesidad grado 1.....20 (9.5)
T Alo mieloablativo...41.5 (DT 13.3)	Obesidad grado 2.....4 (1.9)
T Alo no mieloablativo. 52 (DT 12.3)	
Tipo de TPH	HTA..... 38 (17.1)
T Autólogo.....117 (52.7)	DM2..... 21 (9.5)
T Alogénico..... 105 (47.3)	ERC..... 6 (2.7)
- T Alo mieloablativo57 (54.3)	
- T Alo no mieloablativo48 (45.7)	
Uso contrastes Iodados.....27 (12.2)	
TPH previo.....37 (16.7)	
	Pacientes n=222

Entre paréntesis el %. T Alo: trasplante alogénico. X:Media. DT: Desviación típica

Tabla 27. Datos demográficos y características clínicas de los pacientes trasplantados

Treinta y ocho pacientes (17.1%) eran hipertensos y 21 (9.5%) diabéticos con anterioridad al TPH. Seis pacientes (2.7%) tenían algún grado de enfermedad renal crónica (ERC). Entre ellos, hay 12 pacientes que tienen 2 enfermedades previas: una combinación de HTA y DM2 en todos los casos, excepto uno que tiene HTA y ERC.

Un total de 117 pacientes (52.7%) recibió un trasplante autólogo y 105 (47.3%) uno alogénico, de los cuales en 57 (54,3%) fue mieloablativo y en 48 (45,7%) alogénico de intensidad reducida. En 48 casos el trasplante alogénico se realizó a partir de donante familiar y en 56 de donante no emparentado (en un caso no se recogió el dato sobre el tipo de donante). En la mayoría de casos (91%) la fuente de precursores hematopoyéticos fue de sangre periférica y en el resto se empleó sangre de cordón umbilical. Durante el período de este estudio no se realizó ningún trasplante utilizando médula ósea. Con respecto a la comorbilidad pre-TPH, se observó un mayor porcentaje de hipertensos entre los pacientes sometidos a trasplante no mieloablativo (22.9%) frente a los pacientes con trasplante autólogo (17.9%) y alogénico convencional (10.5%). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas, ($\chi^2 = 2.940$, $p = 0,230$). Del mismo modo, no se observaron diferencias relevantes en la distribución de diabetes y enfermedad renal previa. En la figura 10 se muestran las indicaciones del TPH.



LNHi: Linfoma no Hodgkin, MM: Mieloma Múltiple, LAM: Leucemia Mieloide Aguda, LH: Enfermedad de Hodgkin, LAL: Leucemia linfocítica Aguda, LLC: leucemia linfática Crónica, LMC: leucemia Mieloide crónica, SMD: Síndrome mielodisplásico, HPN: Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, SMP: Síndrome Mieloproliferativo.

Figura 10. Indicaciones del TPH por número de pacientes

Globalmente, los linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) constituyeron el 44% de la serie.

INDICACIÓN	FRECUENCIA	%
LNH	44	37.6
LH	20	17.1
LLC	1	0.9
E. DE WALDENSTRÖM	1	0.9
MM	39	33.3
LAL	6	5.1
LAM	3	2.6
ESCLEROSIS MULTIPLE	1	0.9
TUMOR C. GERMINALES	2	1.7

LNH: linfomas no Hodgkin. LH: Enfermedad de Hodgkin. LLC: leucemia linfática Crónica. MM:mieloma múltiple. LAL: Leucemia linfoide Aguda. SMD: Síndrome mielodisplásico. LMC: Leucemia Mieloide Crónica. LAM: leucemias mielodes agudas

Tabla 28. Indicaciones del TPH autólogo por número de pacientes

INDICACIÓN	FRECUENCIA	%
LNH	27	25,7
LH	7	6,7
LLC	3	2,9
MM	6	5,7
LAL	15	14,3
SMD	4	3,7
LMC	4	3,7
MIELOFIBROSIS	5	4,8
APLASIA MEDULAR GRAVE	1	1,0
HPN	1	1,0
LAM	31	29,5
LEUCEMIA DE CELULAS PLASMATICAS	1	1,0

LNH: linfomas no Hodgkin. LH: Enfermedad de Hodgkin. LLC: leucemia linfática Crónica. MM:mieloma múltiple. LAL: Leucemia linfoide Aguda. SMD: Síndrome mielodisplásico. LMC: Leucemia Mieloide Crónica. LAM: leucemias mielodes agudas. HPN:Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. SMP: Síndromes mieloproliferativos

Tabla 29. Indicaciones del TPH alogénico por número de pacientes

1.2 Fracaso Renal Agudo. Incidencia

1.2.1 Escala AKIN

Un total de 218 pacientes se incluyeron finalmente para el análisis de desarrollo de FRA en los 100 primeros días tras el TPH.

Un total de 108 pacientes (49.5%) desarrollaron FRA, de los cuales en 66 casos (30.3%) se correspondió con un AKIN 1, en 33 (15.1%) con AKIN 2 y en 9 pacientes (4.1%) con el grado máximo, AKIN 3 (Tabla 30).

1.2.2 Escala RIFLE

De los 218 pacientes, 82 (37.6%) desarrolló FRA de acuerdo a la escala RIFLE. Como puede verse en la siguiente tabla. Esta escala tiene una menor sensibilidad pero mayor especificidad que la escala AKIN.

FRA por AKIN	FRA por RIFLE
108 (49.5)	82 (37.6)
AKIN 1..... 66 (30.3)	R.....40 (18.3)
AKIN 2..... 33 (15.1)	I..... 33(15.1)
AKIN 3..... 9 (4.1)	F..... 8 (3.7)
	L..... 1(0.5)
	E.....0
n=218	

Tabla 30. Comparación de la incidencia de FRA según las escalas AKIN y RIFLE

2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE CADA FACTOR. ANÁLISIS UNIVARIANTE

No se observó asociación significativa entre el género del paciente, y el diagnóstico de FRA según AKIN, ($\chi^2 = 0.222$, $p = 0,638$). Tampoco una relación significativa con la edad del paciente, agrupada en franjas de edad, ($\chi^2 = 2.671$, $p = 0,263$) (Tabla 35).

El 16,7% de los individuos (37 pacientes) había pasado por un TPH previo. Entre aquellos que habían recibido un trasplante, el porcentaje de fracaso renal agudo es muy elevado (83,8%) frente a los que recibían un primer TPH (42,9%). Esta asociación entre TPH previo y FRA es muy significativa, ($\chi^2 = 20,6$, $p < 0,0001$) (Tabla 35).

Se observa que el mayor porcentaje de fracaso renal agudo se encuentra entre los pacientes con **LAL** (75,0%), seguido del resto de enfermedades (69,2%), **LMA** (68,8%) y **LNH** (50,7%).

Esta asociación entre enfermedad que indica el TPH y fracaso renal agudo es muy significativa, ($\chi^2 = 29,9$, $p < 0,0001$) (Tabla 35).

2.1 Comorbilidad previa al trasplante y fracaso renal agudo

No se observa asociación significativa entre HTA y FRA tras el TPH ($\chi^2 = 0,261$, $p = 0,610$). (Tabla 35)

Igualmente ocurre entre DM2 y FRA. En este caso las diferencias entre porcentajes son elevadas, sin embargo, la asociación resulta no significativa ($\chi^2 = 2,511$, $p = 0,113$). Lo mismo ocurre entre ERC y FRA ($\chi^2 = 0,648$, $p = 0,421$) (Tabla 35).

2.2 Esquema de acondicionamiento

El agente quimioterápico empleado con mayor frecuencia es melfalán (64,4%), seguido de fludarabina (38,7%), busulfan (32,1%), Arabinósido de Citosina (Ara-C) (31,2%), etopósido (30,3%) y BCNU (29,9%).

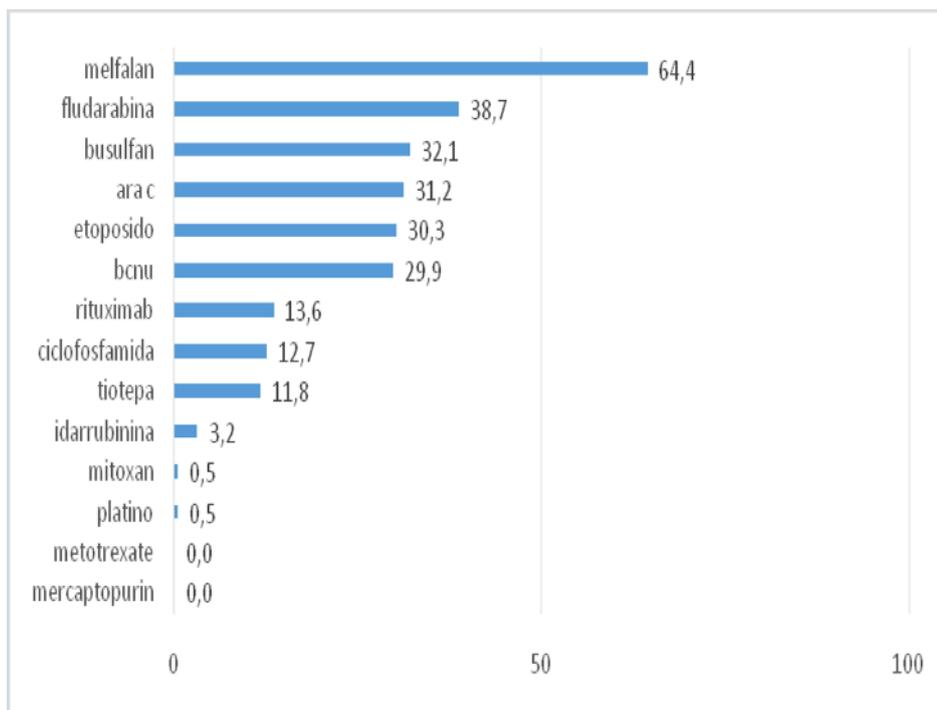


Fig 11. Principales quimioterápicos utilizados en el acondicionamiento

Se obtuvo una relación significativa entre FRA y el uso en el protocolo de acondicionamiento de Fludarabina, Tiotepa, Busulfán y Ciclofosfamida, quedando la Idarrubicina muy próxima a la significación estadística ($p=0,057$). En la siguiente tabla se exponen las asociaciones significativas (Tabla 31).

QUIMIOTERAPIA	FRA SI	FRA NO	p
Melfalán	36.2%	63.8%	$p < 0,0001$
Fudarabina	80.2%	19.8%	$p < 0,0001$
BCNU	18.5%	81.5%	$p < 0,0001$
Tiotepa	88.5%	11.5%	$p < 0,0001$

Etopósido	19.7%	80.3%	p < 0,0001
Idarrubicina	85.7%	14.3%	p=0.057
Busulfan	71.4%	28.6%	p < 0,0001
Ciclofosfamida	70.4%	29.6%	p < 0,0001
Ara-C	23.5%	76.5%	p < 0,0001

BCNU:1,3 bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea. ARA-C: Arabinósido de citosina

Tabla 31. FRA por AKIN y principales quimioterapicos utilizados en el Acondicionamiento

Se obtuvo un mapa de correspondencias que reflejase la asociación entre el uso de las distintas sustancias en el acondicionamiento y el FRA, independientemente de su asociación en los diferentes protocolos (figura 12). Así, se observa que en los casos en que se produce FRA, el paciente había recibido con más frecuencia fludarabina, busulfán, idarrubicina y tiotepa, siendo esta última la sustancia de uso menos frecuente. Por el contrario, cuando el paciente no sufre FRA, los fármacos que se habían administrado con mayor frecuencia eran melfalán, rituximab, Ara C, BCNU y etopósido, siendo estas últimas las menos frecuentes.

En el caso particular de los fármacos Platino y Mitoxantrona, no se han considerado en el análisis como variables activas, sino como variables suplementarias debido al reducido número de pacientes que son tratados ellos. Esto significa que se han proyectado sobre el mapa construido a partir de las variables activas, como también se han proyectado las variables relativas al fracaso renal: AKIN y RIFLE.

Puede observarse en el mapa cómo los grados de FRA: AKIN y RIFLE se sitúan en el sector izquierdo junto al uso de sustancias como fludarabina, busulfán, idarrubicina y tiotepa, mientras que en el sector derecho se sitúan los casos que no han presentado fracaso renal agudo.

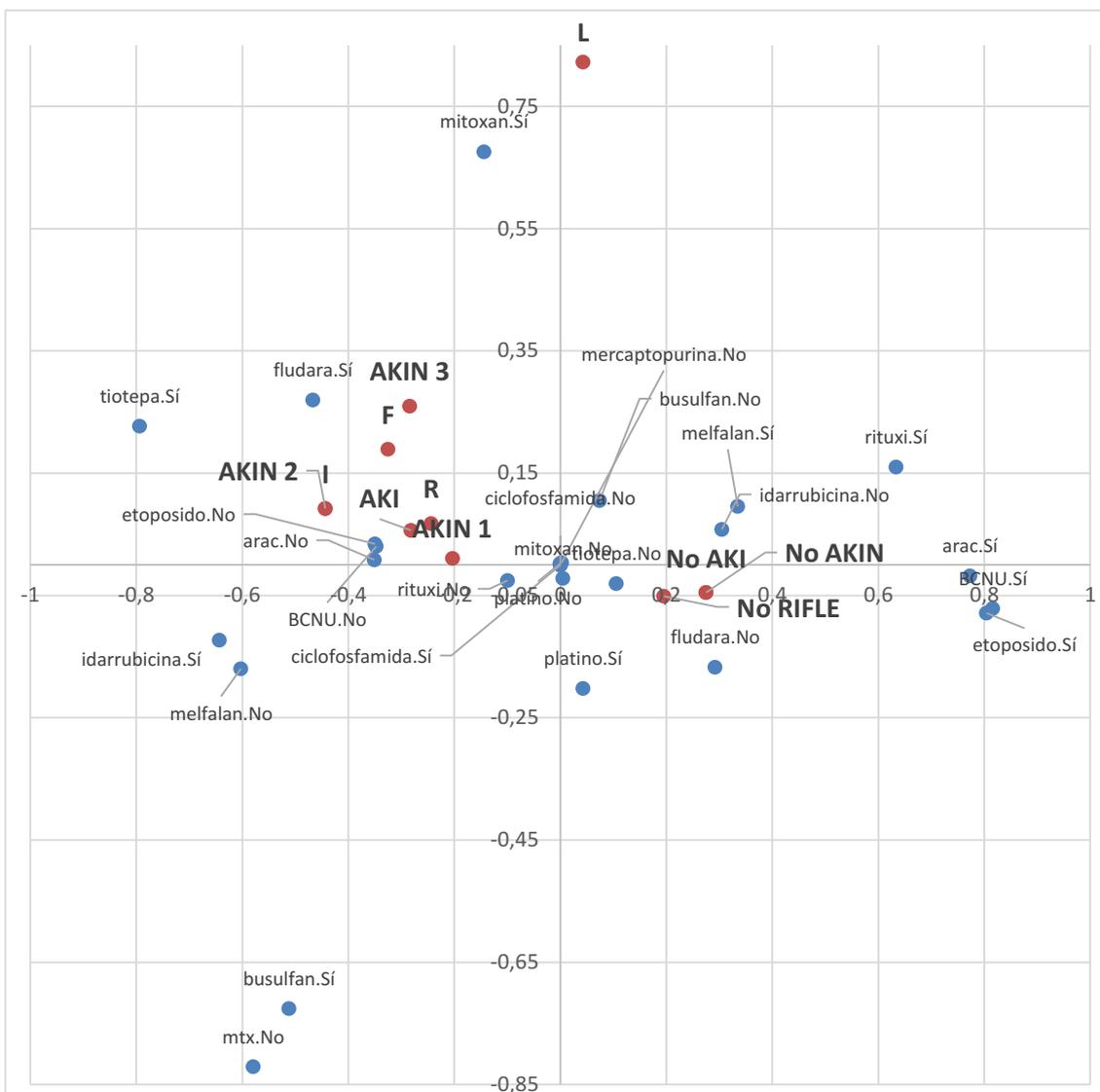


Figura 12. Mapa de correspondencias. Asociación entre el uso de las distintas sustancias en el acondicionamiento y FRA por AKIN y RIFLE

2.3 Tipo de donante

	DE	DnE
FRA SI	70.83%	89.28%
FRA NO	29.17%	10.72%

DE: Donante Emparentado. DnE: Donante no emparentado. FRA: Fracaso renal agudo

$\chi^2 = 79,64$, $p < 0,0001$

Tabla 32. FRA por AKIN y tipo de donante

2.4 Fuente de progenitores

En 201 pacientes la obtención de precursores hematopoyéticos fue a partir de sangre periférica y en 21 de cordón.

En los casos pacientes trasplantados con sangre de cordón, la incidencia de FRA fue muy superior (95,2%). Esta relación entre el origen de los progenitores hematopoyéticos y la presencia de FRA es muy significativa ($\chi^2 = 19,2$, $p = <0,0001$) (Tabla 35)

2.5 Tipo de trasplante

Al realizar el análisis univariante se observó una relación muy significativa, ($\chi^2 = 78,5$, $p < 0,0001$) entre el tipo de trasplante y la presencia de FRA, con mayor incidencia entre los pacientes con trasplante alogénico mieloablativo (82,5%) y alogénico de intensidad reducida (79,2%). Este porcentaje es significativamente superior a los pacientes con trasplante autólogo (21.1%).

Trasplante Autólogo.....21.1%	Trasplante Alogénico.
	<i>Mieloablativo82.5%</i>
	<i>Intensidad reducida.....79.2%</i>

$\chi^2 = 78,5$, $p < 0,0001$

Tabla 33. Tipo de trasplante y FRA

2.6 Complicaciones evolutivas relacionadas con el TPH y su asociación con el desarrollo de FRA

La tabla siguiente muestra las principales complicaciones postrasplante presentadas por los pacientes de la serie.

SOS14 (6.3)	EICHc19 (18.1)
	Intestinal.....3 (2.9)
EICHa43 (40.9)	Cutáneo.....10 (9.5)
Intestinal..... 18 (17.1)	Hepático.....2 (1.9)
Cutáneo..... 16 (15.2)	Renal.....2 (1.9)
Hepático..... 3 (2.9)	Cutáneo + intestinal.....2 (1.9)
Cutáneo y hepático.....6 (5.7)	
Sepsis 26 (11.7)	MAT22 (9)
UCI 11 (5)	n=222

SOS: Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado. EICHa: Enfermedad injerto contra huésped aguda. EICHc: Enfermedad injerto contra huésped crónica. MAT: Microangiopatía Trombótica. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Tabla 34. Principales complicaciones postrasplante

Complicaciones analizadas:

2.6.1 Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado (SOS)

Sufren SOS el 6,3% de los pacientes. En estos casos la presencia de FRA aumenta hasta 92,9% frente a aquellos que no lo sufren, ($\chi^2 = 11,1$, $p = 0,001$) (Tabla 35).

2.6.2 Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa) y FRA

En estos casos la presencia de fracaso renal agudo aumenta significativamente hasta 78,6% frente a aquellos que no lo sufren (42,9%), ($\chi^2 = 17,2$, $p < 0,001$). (Tabla 35).

Si analizamos los diferentes tipos de EICH agudo, observamos que sufrieron EICH intestinal el 17,1% de los pacientes, cutáneo el 15,2% y la combinación de EICH intestinal y cutáneo el 5.7%.

En los pacientes con EICH intestinal la presencia de fracaso renal agudo aumentó significativamente hasta un 83,3% frente al EICH cutáneo (68,8%) ($\chi^2 = 17,2$, $p < 0,0001$). Los porcentajes de fracaso renal entre los pacientes con EICH hepático y la combinación de cutáneo e intestinal deben interpretarse con cautela, debido al bajo número de casos en estas categorías ($\chi^2 = 19,7$, $p = 0,001$) (Tabla 35).

El grado de la EICHa y su impacto, en escala de I-IV también se relacionó de manera significativa ($\chi^2 = 19,6$, $p < 0,0001$) con el desarrollo de FRA, con mayor riesgo en los grados III-IV.

2.6.3 Microangiopatía Trombótica (MAT)

Sufren MAT el 9,9% de los pacientes (22 trasplantados). En estos casos la presencia de fracaso renal agudo aumenta significativamente hasta el 100% frente a aquellos que no lo sufren (44,2%) ($\chi^2 = 24,7$, $p = 0,000$). (Tabla 35).

2.6.4 Sepsis. Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos

Sufren Sepsis el 11,7% de los pacientes. En estos casos la presencia de fracaso renal agudo aumenta significativamente hasta 80,8% frente a aquellos que no lo sufren (45,6%) ($\chi^2 = 11,4$, $p = 0,001$).

Ingresan en la UCI el 5% de los pacientes. En estos casos la presencia de fracaso renal agudo aumenta significativamente hasta 81,8% frente a aquellos que no ingresan (48,1%) ($\chi^2 = 4,7$, $p = 0,029$) (Tabla 35).

2.7 Uso de contrastes iodados (CI)

Se utilizan CI en 27 pacientes (12.2%). En estos casos la presencia de fracaso renal agudo aumenta significativamente hasta 17,4% frente a aquellos que no lo reciben ($\chi^2 = 5,2$, $p = 0,022$) (Tabla 35).

En resumen, prácticamente todos los factores que potencialmente podían tener relación con la presencia de fracaso renal agudo, han mostrado asociaciones significativas con dicha variable. Por tanto, todos estos factores serán tenidos en consideración en el modelo de regresión logística que se presenta en el siguiente apartado.

	FRA	NO FRA	p
SEXO			NS
Hombre	48.5%	51.5%	
Mujer	49.8%	50.2%	
EDAD			
<39	53.1%	46.9%	NS
40-59	53.2%	46.8%	
>60	40.7%	59.3%	
TPH PREVIO	83.8%	16.2%	p<0.0001
TIPO DE TPH			p<0.0001
<i>Autólogo</i>	21.1%	78.9%	
<i>Mieloablativo</i>	82.5%	17.5%	
<i>Intensidad Reducida</i>	79.2%	20.8%	p<0.0001
PROGENITORES			
<i>SP</i>	44.9%	55.1%	
<i>Cordón</i>	95.2%	4.8%	p<0.0001
TIPO DE DONANTE			

<i>DnE</i>	89.28%	10.72%	p<0.0001
<i>DE</i>	70.83%	29.17%	
COMORBILIDAD			
<i>HTA</i>	45.9%	54.1%	NS
<i>DM2</i>	33.3%	66.7%	
<i>ERC</i>	33.3%	66.7%	
ENFERMEDAD QUE INDICA TPH			
<i>LNH</i>	50.7%	49.3%	p < 0.0001
<i>MM</i>	25%	75%	
<i>LMA</i>	68.8%	31.2%	
<i>LH</i>	26.9%	73.1%	
<i>LA</i>	75%	25%	
CONTRASTE IODADO	17.4%	7.3%	p=0.022
SEPSIS	80.8%	18.2%	p=0.001
UCI	81.8%	19.2%	p=0.029
SOS	92.9%	7.1%	p=0.001
MAT	100%	-	p<0.0001
EICHa	78.6%	21.4%	p<0.0001
TIPO EICHa			
<i>Intestinal</i>	83.3%	16.7%	p<0.0001
<i>Cutáneo</i>	68.8%	31.2%	
<i>Hepático</i>	100%	-	
<i>Intestinal y Hepático</i>	83.3%	16.7%	

Tabla 35. Fracaso renal agudo. Análisis univariante

3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante se ha mostrado una asociación significativa entre la aparición de FRA y el haber recibido un TPH previo, la indicación del trasplante,

ciertos agentes utilizados en el acondicionamiento, el tipo de trasplante y el desarrollo de complicaciones características del TPH.

3.1 Indicación del TPH

Los pacientes con LNH tuvieron una mayor incidencia de FRA que el resto. Muestran mayor probabilidad de fracaso renal, frente a los que padecen otras enfermedades menos frecuentes (no se incluye MM, LMA, LH y LA).

3.2 Acondicionamiento

Por otro lado, haber recibido en el acondicionamiento Ara C y tiotepa aumentan considerablemente el riesgo de FRA.

3.3. Tipo de trasplante

Se observa que el factor más influyente es el tipo de trasplante, siendo los de intensidad reducida los que muestran mayor probabilidad de desarrollar fracaso renal agudo ($p < 0.0001$). De hecho, en términos de riesgo, recibir un trasplante alogénico de intensidad reducida multiplica por 1386,5 el riesgo de fracaso renal si lo comparamos con el trasplante autólogo (Riesgo=1). El hecho de recibir un TPH alogénico mieloablatoivo aumenta el riesgo 7.5 veces cuando lo comparamos con el trasplante autólogo.

3.4 Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado, enfermedad injerto contra huésped aguda, microangiopatía trombótica y sepsis

Respecto a los problemas post – TPH se observa cierta tendencia entre aquellos que sufren SOS y sepsis a desarrollar FRA. Ambos factores de riesgo tienen valores de significancia superiores a 0.05 pero inferiores a 0.1. Esto indica que podemos considerar que tienen un efecto significativo sobre el fracaso renal, con nivel de confianza del 90%. Los problemas de EICH y MAT parecen tener efectos no significativos sobre el fracaso renal al considerar todos los factores en conjunto.

VARIABLE	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
TPH previo.	2,023	,954	4,499	1	,034	7,562
Enfermedad causal TPH			5,457	5	,363	
LNH frente a Resto	3,786	1,816	4,344	1	,037	44,085
MM frente a Resto	1,674	1,624	1,063	1	,303	5,335
LMA frente a Resto	-,750	,959	,611	1	,434	,472
LH frente a Resto	2,149	1,614	1,773	1	,183	8,581
LA frente a Resto	-,446	1,111	,161	1	,688	,640
Tipo trasplante			14,177	2	,001	
Alogénico frente a Autólogo	2,022	1,010	4,007	1	,045	7,556
I. Reducida frente a Autólogo	7,235	1,927	14,098	1	,000	1386,518
Cordón frente a sangre periférica	,043	1,574	,001	1	,978	1,044
ARA C	5,086	2,172	5,486	1	,019	161,773
BCNU	-,7427	3,074	5,836	1	,016	,001
Busulfan	-,276	,818	,114	1	,736	,759
Ciclofosfamida	,167	1,148	,021	1	,884	1,182
Fludarabina	-,6226	2,041	9,304	1	,002	,002
Idarrubicina	1,412	1,983	,507	1	,476	4,106
Melfalán	-,2961	1,417	4,367	1	,037	,052
Rituximab	1,059	,720	2,167	1	,141	2,884
Tiotepa	6,782	1,989	11,632	1	,001	882,011
Contraste yodado	,749	,640	1,367	1	,242	2,115
SOS	3,468	2,035	2,904	1	,088	32,068
EICHa	3,762	48275,623	,000	1	1,000	43,035
Tipo EICHa			,638	4	,959	
EICH intestinal frente a Ninguno	-,4233	48275,623	,000	1	1,000	,015
EICH cutáneo frente a Ninguno	-,5161	48275,623	,000	1	1,000	,006
EICH hepático frente a Ninguno	14,931	40192,970	,000	1	1,000	-
EICH 1 y 2 frente a Ninguno	-,5390	48275,623	,000	1	1,000	,005
MAT	23,927	6092,304	,000	1	,997	-
Sepsis	1,402	,811	2,987	1	,084	4,065
UCI	3,224	2,140	2,268	1	,132	25,120
Constante	-,432	1,361	,101	1	,751	,649

Tabla 36. Regresión logística binaria

Este modelo es capaz de predecir correctamente el 87,1% de los casos, con pseudo R2 bastante adecuadas y buen ajuste según la prueba de Hosmer y Lemeshow.

4. CISTATINA C PLASMÁTICA COMO MARCADOR DE FRA

Decidimos crear una variable, basada en Cistatina C, para establecer el desarrollo de FRA. Esta nueva variable para Fracaso Renal Agudo ha quedado definida en el apartado de Material y Método.

La nueva variable indicadora de Fracaso Renal Agudo según Cistatina C señala 71 casos:

- 34 casos con valores superiores a 0.9 de cistatina C no basal e incrementos superiores al 50%.
- 21 casos con valores superiores a 0.9 de cistatina C no basal.
- 16 casos con incrementos de cistatina C superiores al 50%.

Esto es, la incidencia de FRA atendiendo a cistatina C plasmática según los criterios expresados con anterioridad, sería del **31.98%**.

5. CISTATINA C PLASMÁTICA Y CREATININA SÉRICA EN EL FRA DEL TPH. PRECOCIDAD DE CREATININA Y CISTATINA C PLASMÁTICAS EN LA DETECCIÓN DE FRACASO RENAL AGUDO: CURVAS ROC

5.1. Evolución de Creatinina plasmática según desarrollo de FRA por AKIN

	NO FRA			FRA		
	M	N	DT	M	N	DT
Basal	0,84	109	0,25	0,83	109	0,70
Día 2	0,73	102	0,26	0,70	102	0,37
Día 7	0,66	109	0,22	0,70	109	0,40
Mes 1	0,74	94	0,22	0,94	105	0,44

M: Valor medio. N: Número de pacientes, DT: Desviación Típica

Tabla 37. Evolución de Crp en FRA por AKIN

5.2 Evolución de cistatina C plasmática según desarrollo de FRA por AKIN

	NO FRA			FRA		
	M	N	DT	M	N	DT
Basal	0,79	109	0,29	0,75	108	0,25
Día 2	0,77	102	0,28	0,74	101	0,28
Día 7	0,71	109	0,22	0,79	108	0,46
Mes 1	0,90	55	0,27	1,10	79	0,43

M: Valor medio. N: Número de pacientes, DT: Desviación Típica

Tabla 38. Evolución de cistatina C en FRA por AKIN

Se objetivan diferencias significativas entre los valores basales de cistatina C plasmática y los obtenidos al mes pot-trasplante entre los pacientes que desarrollaron FRA (IC 95% 1,003-1,195), circunstancia que no se produce en lo referente a creatinina sérica.

5.3 Precocidad de creatinina y cistatina C plasmáticas en la detección de Fracaso Renal Agudo por AKIN: Curvas ROC

La comparación mediante curvas ROC de creatinina sérica frente a la cistatina C en el plasma a la hora de detectar de forma más precoz alteraciones en el FG en el grupo de pacientes que desarrollan FRA en los primeros cien días tras el trasplante.

5.3.1 Curva ROC: Creatinina plasmática y Fracaso Renal Agudo

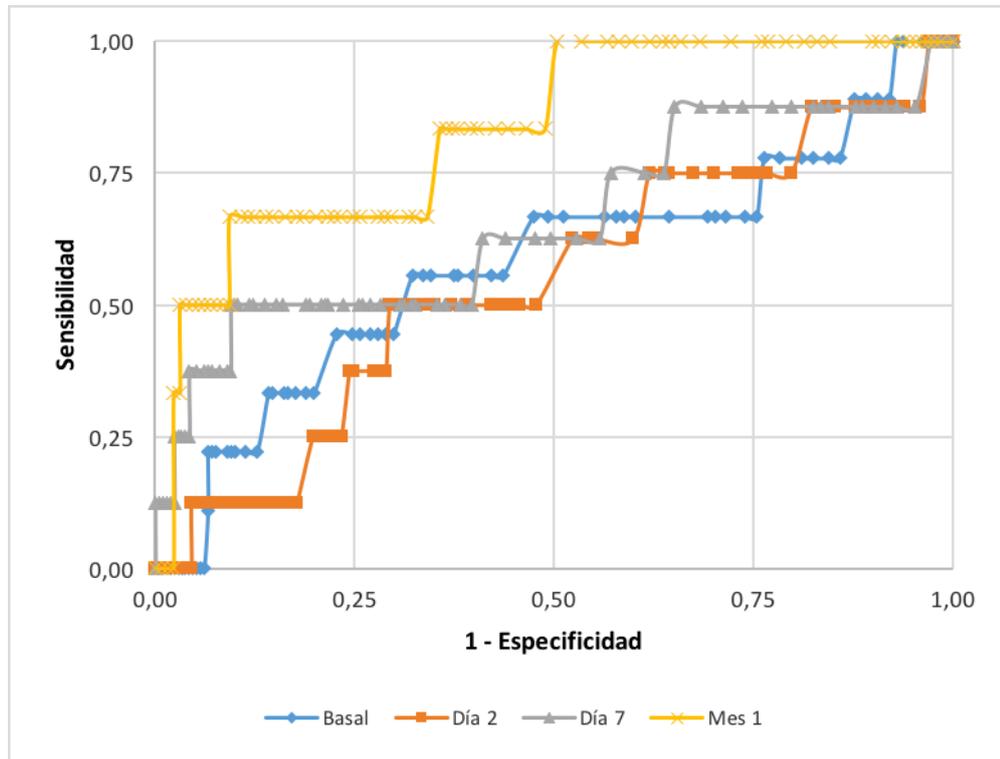


Figura 13. AUC de Crp basal y post-TPH

	AUC	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	IC al 95%	
				Lím. inferior	Lím. superior
Basal	,433	,042	,106	,351	,514
Día 2	,460	,045	,348	,372	,547
Día 7	,538	,042	,360	,456	,620
Mes 1	,589	,047	,042	,497	,681

Tabla 39. Valores de AUC de Crp basal y post-trasplante

5.3.2 Curva ROC: Cistatina y Fracaso Renal Agudo

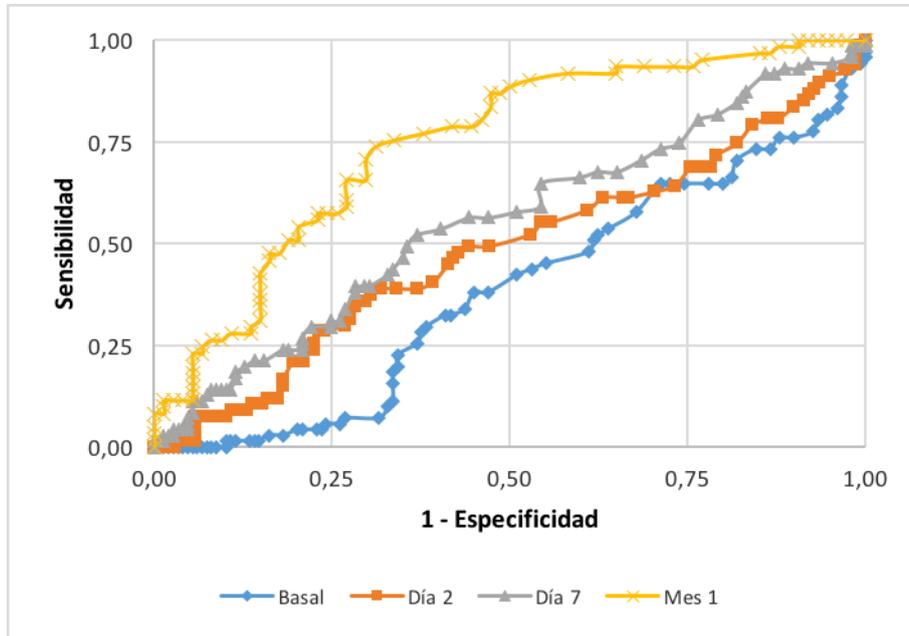


Figura 14. Curva ROC Cistatina y Fracaso Renal Agudo.

	AUC	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	IC al 95%	
				Lím. inferior	Lím. superior
Basal	,384	,040	,006	,307	,462
Día 2	,483	,044	,695	,396	,570
Día 7	,556	,042	,181	,473	,638
Mes 1	,746	,042	,000	,664	,829

CC: Cistatina C plasmática

Tabla 40. Valores de AUC de cistatina C plasmática basal y post-trasplante

Cuando analizamos el desarrollo de FRA en los primeros 100 días tras el TPH, en la monitorización de la función renal Cistatina C presenta un AUC al mes 1, claramente superior a creatinina plasmática, 0.589 vs 0.746.

6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRASPLANTE

A continuación se muestran los resultados del análisis de supervivencia, considerando como variable dependiente el fallecimiento del paciente. La curva de Kaplan – Meier muestra cómo el porcentaje acumulado de pacientes que sobreviven disminuye con el tiempo, a lo largo de los 5 años de seguimiento (60 meses)

6.1 Trasplante en general

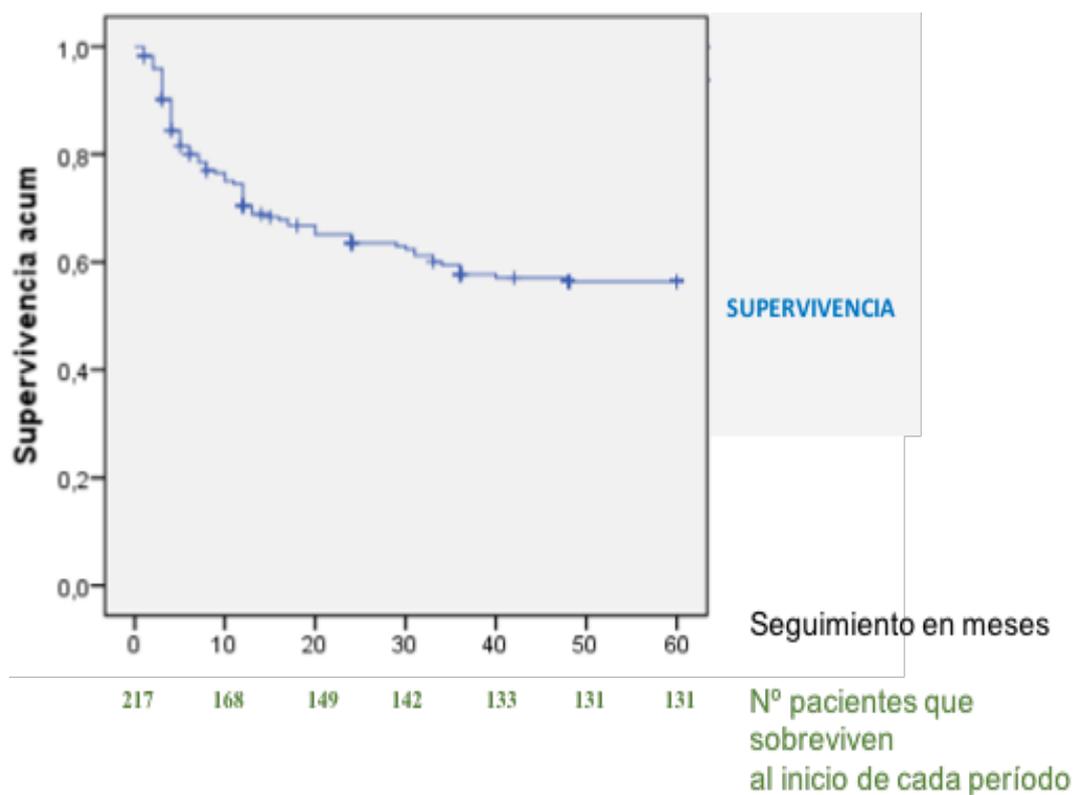


Fig 15. Supervivencia del TPH sin diferenciar el tipo de Trasplante

En la siguiente tabla de mortalidad (Tabla 41) se observa la misma reducción de casos supervivientes a lo largo del tiempo, además de la tasa de impacto en cada intervalo.

La tasa de impacto o función de riesgo (hazard rate) representa la probabilidad de que un individuo, que se supone vivo al inicio del intervalo, sobreviva al siguiente intervalo de tiempo. Es decir, es la probabilidad de supervivencia, condicionada a la supervivencia en los intervalos anteriores. Se observa que esta tasa de impacto es superior al inicio, y disminuye con el tiempo.

Meses	Nº casos que entra en el intervalo	Nº de exitus	% acumulada que sobrevive al final del intervalo	Tasa de impacto	Error típico de tasa de impacto
0	217	49	76,6%	2,7%	,00
10	168	19	66,7%	1,4%	,00
20	149	7	62,8%	0,6%	,00
30	142	9	57,3%	0,9%	,00
40	133	2	55,7%	0,3%	,00
50	131	0	55,7%	0,0%	,00
60	131	0	55,7%	0,0%	,00

Tabla 41. Supervivencia en el TPH en general

6.2 Supervivencia en función del tipo de TPH

6.2.1. TPH autólogo

Se realizaron 117 TPH autólogos. Treinta y seis (31.3%) fallecieron durante el tiempo de seguimiento establecido de 5 años.

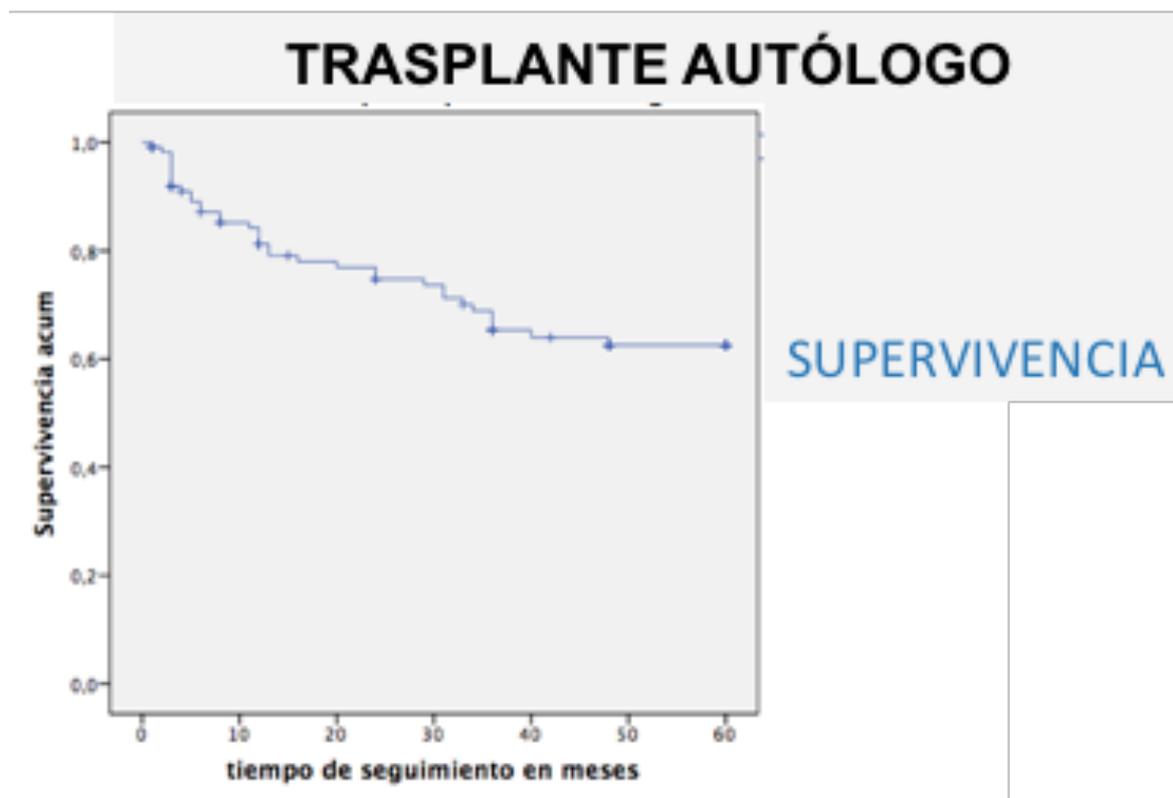


Figura 16. Supervivencia en el TPH Autólogo

6.2.2. TPH alogénico

De entre los pacientes en los que se pudo realizar seguimiento, se realizaron un total de 102 trasplantes alogénicos, fallecieron 50 durante el seguimiento (49%).

6.2.2.1 Alogénico mieloablativo

De los 102 TPH alogénicos, 55 fueron mieloablativos. En este grupo fallecieron 24 pacientes a lo largo del seguimiento (43%).

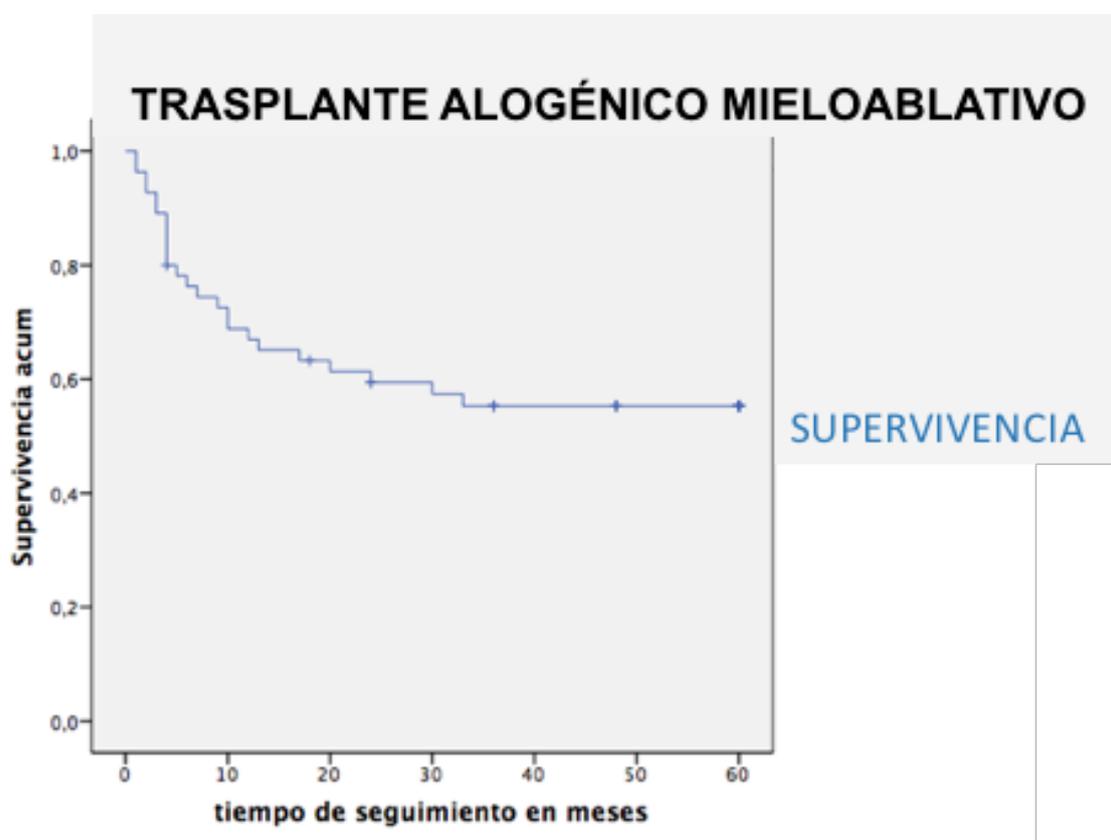


Figura 17. Supervivencia del TPH alogénico mieloablativo

6.2.2.2 Alogénico de intensidad reducida

Se realizaron 47 trasplantes alogénicos de intensidad reducida. A lo largo de los 60 meses que duró el seguimiento fallecieron 26 (55.3%), que se corresponde con el porcentaje de exitus más elevado, siendo estas diferencias significativas (IC al 95% de 3,027 a 20,973).

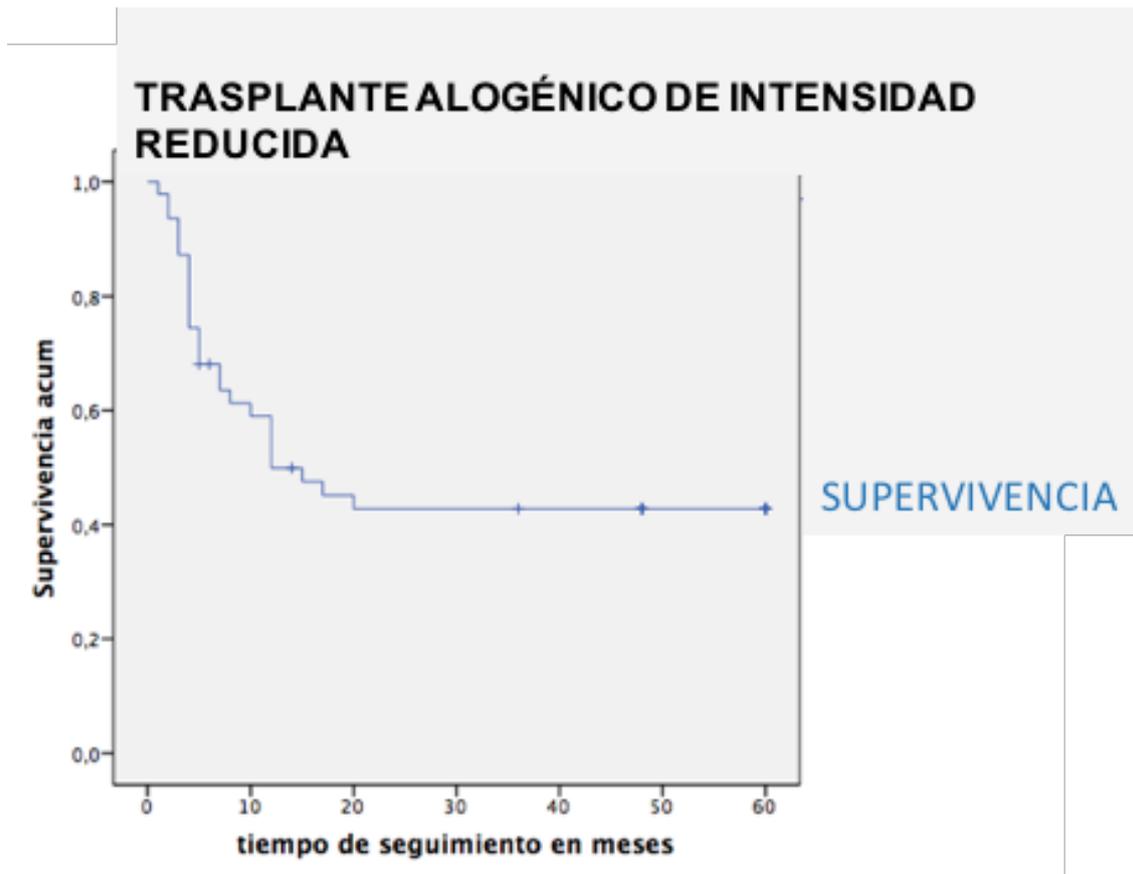


Figura 18. Supervivencia del TPH alogénico de intensidad reducida

7. SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL TPH EN FUNCIÓN DE LA GRAVEDAD DEL FRA

7.1 Escala AKIN

Considerando el FRA medido por AKIN como factor de estratificación, se observa que las proporciones de individuos que sobreviven a cada intervalo disminuyen para aquellos que sufren FRA. Del mismo modo, las tasas de impacto son muy superiores para los primeros meses entre los pacientes con fracaso renal.

La mediana del tiempo de supervivencia para el grupo de pacientes con FRA es de 22 meses, muy inferior a la mediana para el grupo control (60 meses). El estadístico de Wilcoxon (Gehan) indica que estas diferencias son significativas (Wilcoxon = 23.0, $g1 = 1$, $p < 0.0001$).

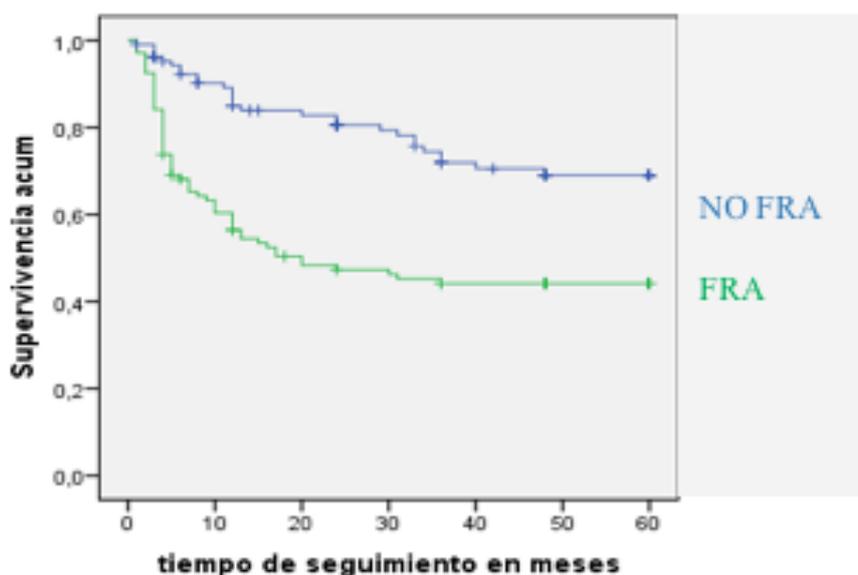


Figura 19. Supervivencia en función del desarrollo de FRA por AKIN

La siguiente tabla (Tabla 42) muestra tres contrastes para la igualdad de probabilidades de supervivencia a lo largo del tiempo para los grupos control y con fracaso renal agudo según escala AKIN. Puesto que todos los niveles de significación (p) son inferiores a

0.05, se puede afirmar que existen diferencias significativas entre las probabilidades del grupo control y con fracaso renal.

	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	18,852	p<0.0001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	23,232	p<0.0001
Tarone-Ware	21,446	p<0.0001

Tabla 42. Contrastes para la igualdad de probabilidades de supervivencia en función del desarrollo de FRA

7.1.1 Supervivencia en función de la gravedad del FRA por escala AKIN

La mediana del tiempo de supervivencia para el grupo de pacientes con fracaso renal AKIN 3 es de 7.5 meses, mientras que para AKIN 2 es 13.1. Ambos valores son muy inferiores a la mediana para el grupo control, aquéllos sin FRA y los pacientes con AKIN 1. El estadístico de Wilcoxon (Gehan) indica que estas diferencias son significativas (Wilcoxon = 31.8, gl = 1, p<0.0001).

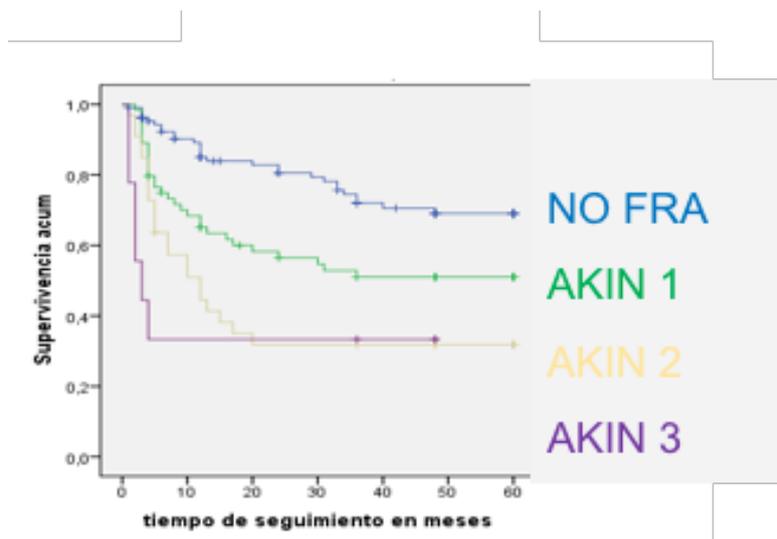


Figura 20. Supervivencia en función del grado AKIN

Nuevamente los contrastes para la igualdad de probabilidades de supervivencia a lo largo del tiempo confirman que existen diferencias significativas entre las probabilidades del grupo control y con fracaso renal, en este caso considerando los distintos niveles de la escala AKIN.

	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	29,673	p<0.0001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	38,776	p<0.0001
Tarone-Ware	34,625	p<0.0001

Tabla 43. Contrastes para la igualdad de probabilidades de supervivencia el función del grado AKIN

7.2 Supervivencia por RIFLE

La probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo también se ve condicionada por la gravedad del fracaso renal, medida según la escala RIFLE. Las tasas de impacto se incrementan de forma acorde, como ocurría al medir fracaso renal según la escala AKIN.

La mediana del tiempo de supervivencia para el grupo de pacientes con FRA para R de RIFLE es de 16 meses, mientras que para el nivel I es 12, para el nivel F es 2. El estadístico de Wilcoxon (Gehan) indica que estas diferencias son significativas (Wilcoxon = 40.6, gl = 4, p< 0.0001)

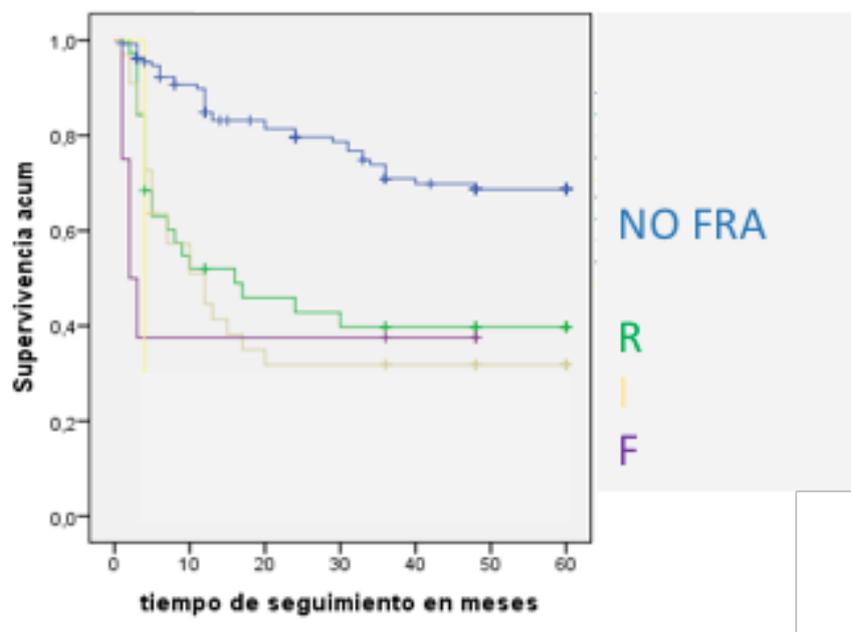


Figura 21. Supervivencia en función del grado RIFLE

	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	39,174	p<0.0001
Breslow (Generalized Wilcoxon)	48,258	p<0.0001
Tarone-Ware	44,145	p<0.0001

Tabla 44. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para FRA por RIFLE

8. ANALISIS DE LA MORTALIDAD EN EL TPH EN FUNCIÓN DEL DESARROLLO DE FRA

8.1 Tasas de mortalidad

Entre los pacientes que desarrollan FRA atendiendo a escala AKIN en los 100 primeros días tras el trasplante, fallecen durante el seguimiento un 54.2%, frente al 25.9% de los trasplantados que no presentan FRA, $\chi^2 = 24,2$, $p < 0.0001$.

8.1.1 Escala AKIN

Por grado de AKIN se confirma que a mayor grado de AKIN mayores porcentajes de mortalidad.(Tabla 45) $X^2 = 28,9$, $p < 0.0001$.

NO FRA	25.9%
AKIN 1	46.9%
AKIN 2	66.7%
AKIN 3	66.7%

$\chi^2 = 28,9$, $p < 0.0001$

Tabla 45. Mortalidad en FRA por AKIN

8.1.2 Escala RIFLE

Cuando analizamos la mortalidad en aquellos pacientes que han desarrollado FRA atendiendo a la escala RIFLE, encontramos la misma tendencia. (Tabla n), con una mortalidad total del 40.2% .

NO FRA	26.9%
R	57.9%
I	66.7%
F	62.5%

$\chi^2 = 28,8, p < 0.0001$

Tabla 46. Mortalidad y RIFLE

8.2 Causas mortalidad

De los 87 pacientes que fallecieron en los que la causa era conocida, 50 pertenecían al grupo de trasplante alogénico y 37 al grupo de trasplante autólogo. La progresión de enfermedad fue la principal responsable seguida de la sepsis y otras causas a mucha distancia (Tabla 47).

CAUSA DE LA MUERTE		
TPH EN GENERAL	T. AUTÓLOGO	T. ALOGÉNICO
Progresión de enfermedad 55 (63.2)	Progresión de enfermedad 25 (67.6)	Progresión de enfermedad 30 (60)
Sepsis 23 (26.4)	Sepsis 6 (16.2)	Sepsis 17 (34)
Otros 9 (10.4)	Otros 6 (16.2)	Otros 3 (6)

Otros: Cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular

Tabla 47. Causa de la muerte en el TPH

En todas ellas, el desarrollo de FRA se relacionó de forma significativa con los porcentajes más elevados (Tabla 48).

Causa de muerte	FRA SI	FRA NO
Progresión de enfermedad.	31.5%	19.4%
Sepsis.	16.7%	4.6%
Otras	5.6%	1.9%

Otros: Cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular

$\chi^2 = 19,9, p < 0.0001$

Tabla 48. Causa de muerte y FRA

En función de la escala AKIN, se observan unos porcentajes más elevados en los grados más altos.

Causa de muerte	AKIN 1	AKIN 2	AKIN 3
Progresión de enfermedad	27.7%	36.4%	44.4%
Sepsis	13.8%	21.2%	22.2%
Otras	4.6%	9.1%	-

Otros: Cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular

$\chi^2 = 26,9, p < 0.0001$

Tabla 49. Causa de muerte y FRA por AKIN

La misma tendencia se observa utilizando la escala RIFLE.

Causa de muerte	R	I	F
Progresión de enfermedad	30.8	36.4	37.5
Sepsis	20.5	21.2	25
Otras	5.1	9.1	-

Otros: Cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular

$\chi^2 = 34,4, p < 0.0001$

Tabla 50. Causa de muerte y FRA por RIFLE

9. PREDICTORES DE MORTALIDAD: CREATININA PLASMÁTICA VS CISTATINA C

9.1 Creatinina plasmática como predictor de mortalidad

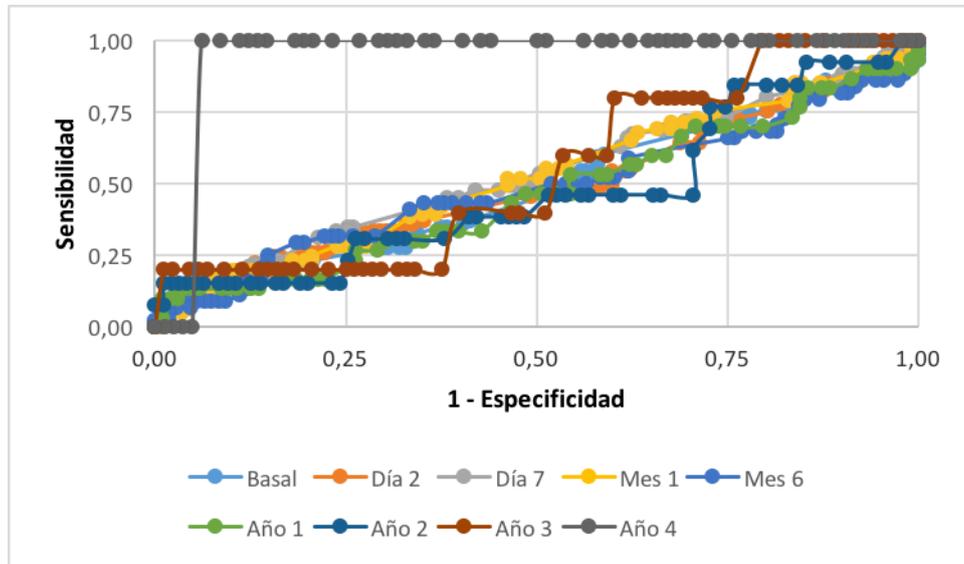


Figura 22. AUC de creatinina plasmática basal y post-trasplante

	AUC	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Basal	,491	,041	,822	,411	,571
Día 2	,494	,043	,879	,410	,578
Día 7	,533	,041	,412	,452	,614
Mes 1	,523	,042	,584	,440	,606
Mes 6	,487	,056	,796	,377	,597

Tabla 51. Valores de AUC de creatinina plasmática en el seguimiento

9.2 Cistatina C plasmática como predictor de mortalidad

Cistatina C plasmática presenta en el mes 6 post-trasplante un AUC de 0.82, claramente superior que creatina plasmática.

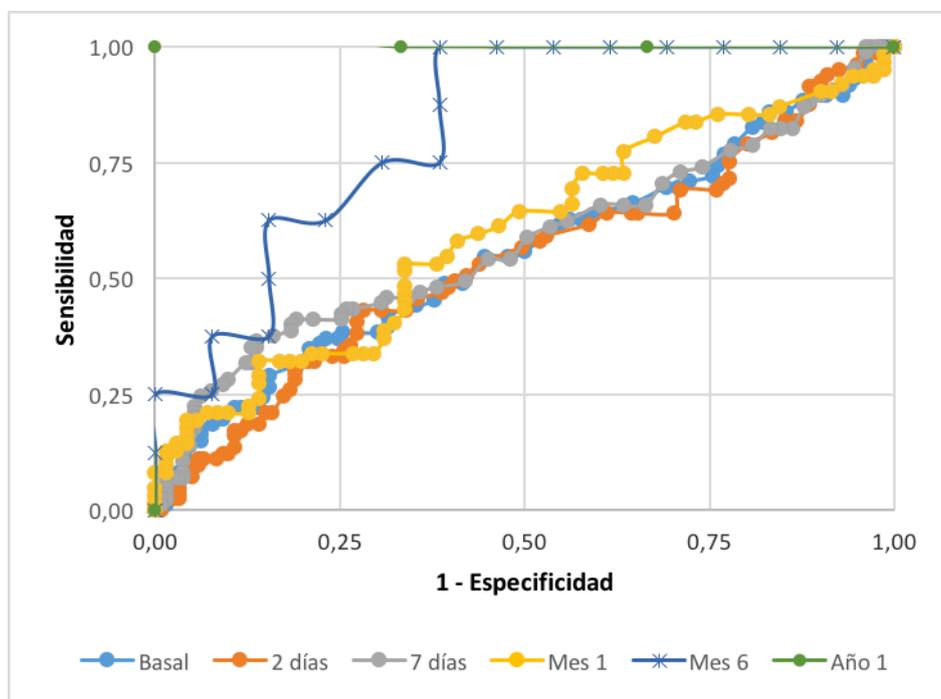


Figura 23. AUC de cistatina C plasmática

	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Basal	,555	,041	,172	,474	,636
Día 2	,539	,042	,346	,456	,622
Día 7	,578	,042	,054	,496	,659
Mes 1	,598	,050	,052	,501	,695
Mes 6	,822	,091	,015	,645	1,000

Tabla 52. Valores de AUC de cistatina C plasmática

10. ERC EN EL TPH

Del total de pacientes en seguimiento a los 20 meses (149), 28 cumplían criterios de ERC, un 18.8%, definido como un MDRD abreviado menor de 60 mL/min/1.73m² en más de 2 determinaciones separadas al menos por tres meses, según criterios descritos con anterioridad. Diecisiete pacientes pertenecían al grupo de FRA (60.71%), frente a 11 del grupo control (39.29%), sin embargo no existieron diferencias significativas.

10.1 Evolución de la creatinina plasmática, Filtrado Glomerular (FG) por MDRD abreviado, en pacientes sin FRA y con FRA por escala de AKIN

10.1.1 Creatinina plasmática

Los valores de creatinina plasmática en el año 2 del seguimiento en los pacientes sin FRA son inferiores a creatinina plasmática en ese mismo año en los que sí desarrollaron FRA (creatinina plasmática media de 0.84 vs 1.0), sin ser significativas.

	NO FRA			FRA		
	M	N	DT	M	N	DT
Basal	0,84	109	0,25	0,83	109	0,70
Día 2	0,73	102	0,26	0,70	102	0,37
Día 7	0,66	109	0,22	0,70	109	0,40
Mes 1	0,74	94	0,22	0,94	105	0,44
Mes 6	0,89	83	0,29	1,00	71	0,36
Año 1	0,83	73	0,19	0,96	62	0,35
Año 2	0,84	64	0,24	1,00	46	0,23
Año 3	0,85	56	0,20	0,95	38	0,21
Año 4	0,86	47	0,19	0,97	36	0,27
Año 5	0,84	32	0,24	0,94	24	0,23

Tabla 53. Evolución de la creatinina en pacientes sin FRA y con FRA por AKIN

10.1.2 Filtrado glomerular estimado por creatinina, MDRD abreviado

No se detectan diferencias durante el primer año. A partir del año 2 si existen diferencias entre ambos grupos. Con medias de FG en mL/min inferiores en el grupo presentó FRA.

	NO FRA			FRA		
	M	N	DT	M	N	DT
Basal	99,82	109	24,76	118,62	109	48,13
Día 2	121,57	102	40,35	140,69	102	62,55
Día 7	135,65	109	44,56	144,63	109	65,64
Mes 1	119,31	94	43,58	100,98	105	48,69
Mes 6	95,83	83	29,15	91,77	71	42,54
Año 1	97,99	73	23,23	93,90	62	40,05
Año 2	97,15	64	20,31	81,68	46	20,71
Año 3	96,42	56	20,50	86,82	38	23,17
Año 4	95,23	47	19,72	85,21	36	24,94
Año 5	99,26	32	26,81	87,03	24	27,94

Tabla 54. Evolución de filtrado por MDRD 4 abreviado en pacientes sin FRA y con FRA

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos puede suponer la curación para un número importante de enfermedades hematológicas, algunas alteraciones metabólicas y ciertas inmunodeficiencias, que en su día carecían de tratamiento eficaz ^[2].

El fracaso renal agudo en los pacientes sometidos a TPH es una complicación frecuente cuya aparición en el período post-trasplante tiene un marcado impacto sobre la mortalidad y la aparición de enfermedad renal crónica ^{[65], [29]}.

Diversas variables relacionadas con la población estudiada, el tipo de trasplante, la quimioterapia utilizada y las complicaciones asociadas pueden influir sobre el desarrollo de FRA y su detección mediante el uso de cistatina C en plasma puede relacionarse mejor con el pronóstico que el uso de creatinina sérica ^[69].

En el presente trabajo se han analizado las características clínicas y demográficas de la población trasplantada en el Hospital Clínico Universitario de Valencia entre los años 2006 y 2010, valorando cómo pueden influir sobre el desarrollo de FRA, utilizando las escalas RIFLE y AKIN en los 100 primeros días tras el TPH. No se ha tenido en cuenta la diuresis, únicamente las variaciones en la creatinina plasmática, pese a las limitaciones en los resultados que esta decisión pudiera suponer, debido a la dificultad que la cuantificación de la diuresis horaria podía suponer en una sala de hospitalización, fuera de una Unidad de Cuidados Intensivos.

➤ Características demográficas y clínicas

Estudiamos 222 pacientes, 137 hombres y 85 mujeres, todos ellos mayores de 15 años, con una media de 48.9 años y una desviación típica de 13.4, se trata de una muestra comparable a la de otros estudios publicados ^[46].

La mayoría de los pacientes, atendiendo a la clasificación de consenso de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) tenía normopeso (40.7%) ^[88] y una superficie corporal (SC) media de 1.78 con SD 0.17, dato a tener en cuenta puesto que

como hemos mencionado con anterioridad, las desviaciones extremas en el IMC limitan la valoración del filtrado glomerular por creatinina plasmática.

Decidimos analizar la presencia de comorbilidad previa, teniendo en cuenta los antecedentes de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus 2 (DM) y enfermedad renal crónica (ERC), por ser los que más se relacionan con la aparición de deterioro de la función renal en la población general ^[77], obteniendo unos porcentajes de pacientes hipertensos del 17.1%, diabéticos del 9.5% y con ERC del 2.7%, porcentajes, los de ERC, inferiores a los conocidos en la población general, en la que es más prevalente (9,17%), con una edad media similar a la del estudio EPIRCE (49.5 años) ^[77].

Respecto a las complicaciones tras el trasplante, obtuvimos un incidencia de Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado del 6.3%, porcentaje sensiblemente inferior al 14% descrito en la literatura (si bien este porcentaje es muy variable según las series) ^[89] de enfermedad injerto contra huésped del 40.9%, similar al de otros trabajos publicados ^[90], ^[16] y de microangiopatía trombótica del 9%, dentro del intervalo del 0-74% descrito en distintos artículos de revisión ^[91], ^[28].

➤ Fracaso renal agudo

Si bien la aparición de FRA se relaciona más con los trasplantes alogénicos ^[59], optamos por un estudio global, teniendo en cuenta todas las modalidades de TPH realizadas en nuestro centro, incluyendo también el trasplante alogénico de intensidad reducida y el trasplante autólogo, con la finalidad de alcanzar una visión integral del FRA en el TPH para posteriormente analizar cada modalidad de TPH por separado.

En nuestra serie, del total de 222 pacientes trasplantados el 52.7% fueron trasplantes autólogos, un 25.7% alogénicos mieloablativos y un 21.6% alogénicos de intensidad reducida.

Analizamos los resultados descriptivos de cada uno de los factores que potencialmente pueden tener relación con la presencia de fracaso renal. Además, en cada factor valoramos la intensidad de su asociación con el desarrollo de fracaso renal agudo.

No hemos encontrado relación entre el sexo de los pacientes y el desarrollo de FRA, ni con los distintos grupos de edad y la alteración de la función renal en el período post-trasplante establecido. Tampoco hemos encontrado relación entre los diferentes IMC y el FRA.

No observamos una asociación significativa entre padecer hipertensión arterial y el desarrollo de FRA tras el TPH siendo las diferencias observadas en los porcentajes pequeñas y el número de casos no muy elevado, lo que puede favorecer que los resultados sean no significativos. Igualmente ocurre entre DM2 y FRA. En este caso, pese a que las diferencias entre porcentajes son elevadas, debido al reducido número de casos con diabetes previa, la asociación resulta no significativa. Del mismo modo no observamos diferencias relevantes entre padecer enfermedad renal crónica y FRA.

Respecto a la relación con el tipo de TPH, se observa un mayor porcentaje de hipertensos entre los pacientes con trasplante alogénico de intensidad reducida (22.9%) frente a los pacientes con trasplante autólogo (17.9%) y alogénico (10.5%), circunstancia que no debe sorprender debido a las características inherentes (edad más avanzada y con una comorbilidad mayor) de los pacientes seleccionados para el trasplante de intensidad reducida. Estas diferencias no son significativas, posiblemente debido al reducido número de casos ($\chi^2 = 2.940$, $p = 0,230$) y, por otra parte, reflejan el tipo de pacientes que se incluyen en esas modalidades de trasplante ^[5].

La existencia de un TPH previo fue motivo de exclusión en la mayoría de los estudios publicados ^[92]. En el presente estudio se decidió incluir a estos pacientes porque es una situación relativamente frecuente (en nuestra serie hasta 37 pacientes (16.7%) habían recibido un TPH previo al trasplante estudiado) y de hecho, entre los pacientes que habían recibido un TPH con anterioridad la incidencia de FRA (83.8%) aumentó de forma significativa.

Desconocemos cuál puede ser la causa de este mayor riesgo de FRA en estos pacientes, si bien, podemos afirmar que en nuestra serie, no se relacionaría con la existencia de un mayor número de pacientes diabéticos o hipertensos, ni tampoco con la ERC, de hecho no existía ningún individuo con este antecedente en el grupo de trasplante previo. Tampoco encontramos diferencias significativas entre los valores de cistatina C basales entre este grupo de pacientes y aquéllos que recibían su primer TPH.

Cuando nos centramos en la posible influencia de la indicación del TPH y el FRA, podríamos pensar que aquellos pacientes afectados de mieloma múltiple (MM) podrían tener una mayor incidencia de FRA. Sin embargo, en nuestra serie no fue así, y no hemos encontrado este análisis en la literatura, si bien la mayoría de los mielomas recibieron un TPH autólogo y no alogénico, a diferencia de otras patologías [66]. Con el fin de simplificar los efectos observados entre la enfermedad del paciente y el desarrollo de FRA, se redujo el elevado número inicial de categorías en esta variable (19 posibles enfermedades) a 6 (LNH, MM, LMA, LH, LA y resto), ya que las 5 más frecuentes suponen el 88.4% de las indicaciones de TPH en nuestra serie.

Se observa que el mayor porcentaje de fracaso renal agudo se encuentra entre los pacientes con LA (75,0%), seguido del resto de enfermedades (69,2%), LMA (68,8%) y LNH (50,7%). Esta asociación entre enfermedad y FRA por AKIN es muy significativa ($\chi^2 = 29,9$, $p = 0,000$), no encontrando relación con MM. Esto podría explicarse, en parte por el tipo de tratamiento que reciben, por un acondicionamiento con melfalán, no nefrotóxico y con el tipo de trasplante indicado, autólogo, que no precisa de inmunosupresión posterior y con una incidencia de FRA claramente inferior al resto de TPH [51].

Se evaluó también la importancia del uso de nefrotóxicos, como ciertos fármacos utilizados en el acondicionamiento y los contrastes iodados (CI). Si bien es conocido el riesgo de insuficiencia renal asociado a los contrastes iodados en distintos contextos clínicos, no existen datos en la literatura acerca de la influencia del su uso sobre la aparición del FRA en el TPH. En esta serie un 12.2% recibieron contrastes iodados y su uso se relacionó de manera significativa con el desarrollo de FRA (17% vs 7%), con las implicaciones que eso supone.

En el caso de los agentes quimioterápicos utilizados en el acondicionamiento, si bien los protocolos incluyen habitualmente la combinación de diferentes fármacos, nos ha parecido interesante explorar la posible relación de cada uno de ellos con el desarrollo de FRA de forma individual, pese a la limitaciones que su estudio por separado pueda suponer. Observamos una relación significativa de el uso de fludarabina, ciclofosfamida, tiotepa y busulfán con el desarrollo de FRA en en análisis univariante, manteniendo esta relación tiotepa y ARA-C en el multivariante.

En cuanto a las posibles complicaciones que pueden surgir en el período post-trasplante, nos centramos lógicamente en el fracaso renal agudo (FRA), cuya incidencia varía en función del tipo de TPH ^[11] y en aquellas que en la literatura se han relacionado con el mismo. Obtuvimos un incidencia de SOS del 6.3%, de EICHa de 40.9% y de MAT del 9%. Todas ellas relacionadas de manera significativa en el análisis univariante con la aparición de FRA.

En estos casos la presencia de fracaso renal agudo aumentó significativamente hasta el 83,3% en el EICH intestinal frente al EICH cutáneo (68,8%) ($\chi^2 = 17,2$, $p < 0,0001$). Los porcentajes de fracaso renal entre los pacientes con EICH hepático y la combinación de cutáneo e intestinal deben interpretarse con cautela, debido a bajo número de casos en estas categorías. ($\chi^2 = 19,7$, $p < 0,0001$).

El grado de la EICHa y su impacto, en escala de I-IV también se relacionó de manera significativa ($\chi^2 = 19,6$, $p < 0,0001$) con el desarrollo de FRA, con mayor riesgo en los grados III-IV.

En un estudio comparativo, la incidencia de FRA fue de un 21% en TPH autólogos, un 40% en los alogénicos de intensidad reducida y de hasta un 69% en los mieloablativos. En otros estudios publicados sobre el FRA en este grupo de pacientes, la incidencia ha sido también elevada ^{[63], [65]}.

En este estudio, la incidencia de FRA en el TPH en general fue del 49.5% utilizando la escala de AKIN y algo menor, como era de esperar por su menor sensibilidad, con RIFLE (37.6%) ^[32], que la incidencia de FRA por Cistatina C, atendiendo a los criterios descritos con anterioridad fue del 31,98% (71 pacientes), existiendo pocos datos al respecto en la literatura. Muto et al. analizaron el desarrollo de FRA en 74 pacientes que habían recibido un TPH. Realizaron una determinación de cistatina C sérica previa al TPH y con posterioridad al mismo (una determinación y con un criterio temporal muy flexible: mediana 197 días tras el TPH con SD de 190) y en sólo 34 de los 74 sujetos incluídos en el estudio, objetivando unos niveles significativamente superiores de cistatina C post-trasplante, pero sin establecer unos criterios de FRA en relación a cistatina.

Para el estudio de los diferentes tipos de TPH, decidimos utilizar la escala AKIN, por su mayor sensibilidad y por la existencia en la literatura de un estudio reciente que utilizaba la misma escala, con el fin de poder compararlos ^[49].

En el caso de los TPH autólogos obtuvimos una incidencia de 21% de FRA, un 82.5% en alogénicos mieloablativos y un 79.2% en alogénicos de intensidad reducida. Estos resultados muestran una incidencia de FRA superior a lo publicado en la mayoría de los trabajos disponibles, sin bien la disparidad de criterios al definir el FRA hacen imposible la comparación^{[51], [59]}.

Cuando comparamos nuestros resultados con los pocos estudios publicados en la literatura que utilizan algún tipo de escala consensuada y con un criterio temporal establecido, observamos que Bao et al utilizando la escala RIFLE de FRA en los 100 primeros días post-trasplante obtienen una incidencia del 48.9% cuando estudian TPH alogénico mieloablativo ^[50]. Por su parte Liu et al. estudian FRA utilizando la escala AKIN, también en los 100 primeros días tras el TPH alogénico no mieloablativo o miniAlo con una incidencia del 29%, muy inferior a nuestros resultados y a los publicados en la literatura ^[55]. Por último Ando et al. también utilizando la escala AKIN, obtienen una incidencia de FRA en los 100 primeros días de 61.7% en trasplante alogénico mieloablativo, un 40% en alogénico de intensidad reducida y un 10.4% en TPH autólogo, destacando una incidencia de FRA en todas las modalidades significativamente inferior por AKIN que por RIFLE ^[49].

La edad del paciente es un factor determinante en la elección del tipo de trasplante. La edad promedio de los pacientes con trasplante de intensidad reducida (52.1, DT12.3) es similar a pacientes con trasplante autólogo (51.2, DT12.6). En ambos casos, estos promedios son significativamente superiores a la edad de los pacientes con trasplante alogénico (41.5, DT13.3) ($F = 12.9$, $p < 0.0001$).

➤ Biomarcadores en el fracaso renal agudo

En la población general y, en este grupo en particular, carecemos de biomarcadores lo suficientemente establecidos para poder predecir si un paciente presentará o no un FRA. Numerosos estudios han pretendido establecer criterios para diferenciar la etiología de esta entidad debido a sus implicaciones a nivel terapéutico y pronóstico. Es posible que los mayores esfuerzos se hayan orientado a evaluar el grado de afectación estructural

renal irreversible, es decir, a diferenciar el FRA prerrenal de una necrosis tubular aguda (NTA) con la intención de poder optimizar el tratamiento de estos pacientes.

La utilidad de la cistatina C como biomarcador de FRA ha sido evaluada en distintos estudios ^[69], sin embargo los pacientes sometidos a TPH no se han beneficiado de trabajos al respecto siendo las fuentes bibliográficas muy escasas y prácticamente inexistentes en la literatura ^[49].

En otros grupos de pacientes se ha evaluado que la elevación de los niveles plasmáticos de Cistatina C puede preceder en 1-2 días al aumento de la creatinina plasmática y refleja mejor el descenso en el FG ^[69]. En el presente estudio se ha puesto de manifiesto que al igual que en otras poblaciones, Cistatina C es más precoz que creatinina sérica a la hora de establecer la aparición de FRA en los 100 primeros días post-trasplante, con un área bajo la curva (AUC) sensiblemente superior a los 30 días.

Del mismo modo, la detección del FRA mediante el uso de cistatina C en plasma se relaciona mejor con el pronóstico que con la determinación de creatinina sérica ^[93]. En esta muestra de pacientes trasplantados Cistatina C predice mortalidad mejor que creatinina sérica en el sexto mes tras el TPH, con un AUC claramente superior, identificando una mayor mortalidad entre aquellos pacientes que al sexto mes post-TPH presentan unos valores de cistatina C aumentados, dato interesante si además tenemos en cuenta que después del sexto mes muchos pacientes se mueren por recaída de enfermedad más que por complicaciones del TPH. Este hallazgo podría tener utilidad como un factor importante el pronóstico de estos pacientes, si bien hasta la fecha no existen otros estudios de peso que hayan demostrado que cistatina c aporta información predictiva, etiológica o pronóstica ^[69].

Al intentar definir el FRA tras el TPH se presenta un doble problema, que dificulta en gran manera comparar los diferentes trabajos:

1. En primer lugar el valor de creatinina plasmática con el que se considera que se ha producido un FRA, es decir un criterio que podríamos denominar cuantitativo.
2. En segundo lugar un criterio temporal, hasta cuando se considera que el aumento de las cifras de creatinina plasmática puede guardar relación con el trasplante, esto es,

durante cuántos días tras el trasplante la aparición de un deterioro de función renal guarda realmente relación con el procedimiento.

Cuando se revisa la literatura el criterio temporal es variable o bien no se especifica. También es heterogéneo el que hemos denominado criterio cuantitativo, es decir, el aumento de creatinina por encima del cual se establece que el paciente tiene un FRA (Tabla 21). Esta falta de consenso a la hora de definir el FRA dificulta enormemente tanto su identificación como la posibilidad de poder comparar resultados en los diferentes trabajos.

La mayoría de los estudios utilizan como criterio arbitrario de FRA el doblar la creatinina sérica, siendo la creatinina en el momento del ingreso la que se considera como basal, si bien en algunos de los estudios ni tan siquiera se especifica este dato. En otros, se define el FRA como un descenso del filtrado glomerular del 50% respecto a su valor basal, utilizando para ello fórmulas de estimación, que, como sabemos, no son de utilidad en el FRA ^[46].

Las escalas RIFLE y AKIN, y, en los últimos tiempos las KDIGO de FRA, pretenden, como ya se ha comentado con anterioridad, paliar esta falta de consenso. Así, Ando et al. fueron los primeros junto con Hosing et al. en intentar adaptar las escalas de RIFLE y AKIN al estudio del FRA en los pacientes sometidos a TPH, pero sin especificar el intervalo de tiempo que consideran para definir el FRA desde que se realiza el trasplante. Bao et al. y Liu et al. utilizan la escala RIFLE y sí especifican un criterio temporal, el de los cien primeros días tras el trasplante para poder observar cambios en la creatina plasmática de acuerdo con la escala RIFLE.

El estudio de Bao et al. considera el desarrollo de FRA en una serie de 143 pacientes sometidos a TPH alogénico, con una incidencia de FRA del 48.9% en los 100 primeros días post-trasplante. Por su parte Liu et al. estudian a 62 pacientes que reciben un TPH alogénico pero de intensidad reducida observando una incidencia de FRA del 29% en el mismo período de tiempo.

Ando et al. siguen a 249 pacientes con TPH, diferenciando autólogos y alogénicos utilizando ambas escalas de FRA, RIFLE y AKIN pero sin especificar el período de tiempo considerado, obteniendo una incidencia de FRA en trasplante alogénico del 66%

con la escala RIFLE y del 61.7% con AKIN. En los de intensidad reducida, los porcentajes se reducen al 48.3% y 40% con RIFLE y AKIN respectivamente, y en los autólogos al 18.8% por RIFLE y al 10.4% por AKIN. En su estudio destaca la mayor incidencia de FRA por RIFLE que por AKIN, concluyendo los autores una mayor sensibilidad de la primera escala a la hora de detectar FRA en este grupo de pacientes, resultados que van en contra del resto de estudios publicados, en los que ha quedado demostrado una mayor sensibilidad de AKIN frente a RIFLE, mientras que la escala RIFLE sería más específica.

La utilización en los últimos años de escalas consensuadas como la escala RIFLE o AKIN de FRA ha permitido mejorar esta situación, además de haber demostrado que las definiciones de FRA empleadas se han relacionado en diversos estudios con la mortalidad ^{[32], [31], [40]}.

En esta serie de 222 pacientes sometidos a trasplante decidimos adoptar como criterio temporal de FRA el producido en los 100 primeros días posteriores al TPH, por ser el período de tiempo consensuado para diferenciar FRA de ERC y por tratarse del más utilizado por los estudios más recientes y extensos, circunstancia que nos permitiría comparar nuestros resultados con dichos estudios al menos desde un punto de vista temporal.

Por otra parte, decidimos emplear tanto la escala RIFLE como la AKIN a la hora de establecer el desarrollo de FRA con el objetivo de obtener resultados estandarizados sobre el FRA, como no podía ser de otra forma y para poder compararlos, en la medida de lo posible, con aquellos estudios, escasos, que previamente habían intentado aplicar estas escalas en el TPH. Desafortunadamente, no pudimos utilizar las escalas KDIGO, de FRA por tratarse de pacientes en los que la creatinina plasmática fue medida en un período anterior al establecimiento de la técnica estandarizada (IDMS).

En los estudios realizados en los últimos años, la incidencia de FRA cuando se estudia en el TPH autólogo varía entre el 12% de Lopes et al. 21% de Fadia et al. o de hasta un 39% en el trabajo de Zager et al. si bien, los tres estudios utilizan como criterio principal de FRA el hecho de doblar la Crp basal y sólo Fadia et al. especifican un criterio temporal de desarrollo de FRA. Por su parte, Ando et al. obtienen % utilizando las escalas RIFLE Y AKIN respectivamente, si bien en su estudio, no especifican el

período de tiempo desde el trasplante en el que el deterioro de la función renal se considera como un FRA relacionado con el procedimiento.

➤ Mortalidad

Los pacientes sometidos a TPH, fundamentalmente aquellos que reciben progenitores de un donante, presentan mayor riesgo de muerte ^[94]. La mortalidad se ve claramente aumentada cuando en estos pacientes sobreviene un FRA ^[92].

En el trasplante de progenitores hemopoyéticos el FRA, multiplica el riesgo de muerte en los seis meses posteriores al trasplante, de manera que la supervivencia es, tanto al año como a los 5 años hasta un 20% inferior ^[29].

En el presente trabajo, la mortalidad fue claramente superior en los pacientes que sufrieron FRA, con diferencias significativas en función de la gravedad del mismo, tanto por la escala RIFLE como por AKIN. Si bien no todos los estudios que han analizado el desarrollo de FRA en este tipo de pacientes han evaluado su influencia sobre la supervivencia, nuestros resultados reflejan lo publicado en la literatura.

En la siguiente tabla se compara la mortalidad entre los diferentes trabajos publicados en los que se ha valorado esta relación (Tabla 55).

Estudio/Año	Nº pacientes Tipo TPH	Mortalidad sin FRA	Mortalidad con FRA
Zager et al/1989	272 Mieloablativo y Autólogo.	17%	58%
Gruss et al/ 1995	260 Mieloablativo	18%	46%
Parikh et al/2002	88 Mieloablativo	40%	66%

Létorneau et al/2002	57 Mieloablatoivo en UCI	60%	88%
Caliskan et al/2006	47 Mieloablatoivo y autólogo	19% a los 100 días	24% a los 100 días
Lopes et al/2006	140 Mieloablatoivo Alogénico de intensidad reducida	-	-
Kersting et al/2007	363 Mieloablatoivo	NS tras corrección por comorbilidad	NS tras corrección por comorbilidad
Piñana et al/2009	188 Mieloablatoivo	30% al año	46% al año
Ando et al/2010	189 Autólogo, Mieloablatoivo y Alogénico intensidad reducida	11.6%-37%	26.35-90%
Bao et al/2011	143 Mieloablatoivo	8.2% a los 100 días	13.5%-52.3% a los 100 días.
Liu et al/2011	62 Alogénico de intensidad reducida	13.6%	54.5%-71.4%.
Helal et al/2011	101 Mieloablatoivo	19.6% al año	43.1% al año.
Canet et al/2014.	75 Mieloablatoivo en UCI	-	47%

NS: No significativo. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Tabla 55. Mortalidad en el TPH. Relación con el FRA

➤ Utilidad de la cistatina C

Los pacientes que reciben un TPH tienen un riesgo aumentado de sufrir un FRA, especialmente aquellos TPH alogénicos^[59]. La forma habitual de identificar esta complicación es la monitorización de la creatinina plasmática que, sin embargo puede infraestimar la incidencia de esta complicación en este grupo de pacientes debido, por ejemplo, a su relación directa con la masa muscular, muchas veces disminuida en este grupo de individuos por situaciones inherentes a su enfermedad.

Recientemente Hingorani et al. han evaluado el filtrado glomerular estimado por diferente fórmulas, incluidas algunas basadas en Cistatina C, en una serie de pacientes en edad pediátrica sometidos a TPH con respecto a un patrón oro de determinación del filtrado como es la determinación de iohexol, una sustancia que ha sido utilizada como medio de contraste para pruebas de imagen, tras ser administrado vía endovenosa, concluyendo que ninguna de las fórmulas iguala a la determinación del FG por el aclaramiento de iohexol. Por otra parte, se trata de un grupo de pacientes pediátricos, todos ellos con una función renal basal normal y el estudio no está diseñado para detectar la aparición de FRA^[74].

Muto et al. utilizaron el estudio previo de Ando et al. para analizar la posible utilidad de cistatina C en la valoración de FRA en una serie de 75 pacientes sometidos trasplante alogénico, concluyendo que los niveles de cistatina C (que pudieron analizar en sólo 34 de los 75 pacientes), aparecían elevados de manera significativa tras el TPH alogénico y en el análisis multivariante se revelaba una relación directa entre el aumento de los niveles de cistatina y el uso de inhibidores de la calcineurina y un posible papel entre valores aumentados de cistatina C y desarrollo de enfermedad renal crónica.

Revisada la literatura, si bien podemos encontrar numerosos estudios que pretenden evaluar cistatina C plasmática u otros biomarcadores como herramientas más precisas que creatinina a la hora de determinar el FG en pacientes que van a recibir un TPH, con la intención de un mejor ajuste la quimioterapia y de los distintos antibióticos no existen estudios más allá de el de Muto et al. que evalúen cistatina C en en seno del FRA de los pacientes que reciben un TPH^[95].

Decidimos crear una definición basada en cistatina C sérica según los criterios descritos con anterioridad, obteniendo una incidencia de FRA en los primeros 100 días tras el TPH inferiores a AKIN y RIFLE, pese a la opinión general de una mayor sensibilidad de cistatina frente a creatinina a la hora de la detección del FRA. Nuestros resultados ponen de manifiesto más bien una mayor especificidad de cistatina C, si bien, estos resultados tienen la misma limitación que presentan la mayoría de los estudios de FRA en el TPH: la arbitrariedad a la hora de establecer la definición de FRA con cistatina, pero con una clara diferencia: la ausencia de escalas consensuadas basadas en cistatina a la hora de establecer el FRA, circunstancia superada con escalas como RIFLE, AKIN o KDIGO a la hora de definir esta complicación en base a creatinina sérica y/o volumen de diuresis.

En nuestro trabajo se ha demostrado que al igual que en otras poblaciones, Cistatina C plasmática puede comportarse como un marcador más precoz que creatinina a la hora de identificar la aparición de FRA que creatinina sérica en la detección de FRA, situación que no había sido descrita previamente en la literatura en lo que a TPH se refiere.

Del mismo modo hemos demostrado una relación significativa entre los valores de cistatina C plasmática en el sexto mes post-trasplante y la supervivencia, poniendo de manifiesto la posible utilidad de cistatina C como marcador pronóstico en el TPH, independientemente del desarrollo de FRA.

➤ Desarrollo de Enfermedad renal crónica en el trasplantado.

Del total de pacientes en seguimiento a los 20 meses, 28 cumplían criterios de ERC, un 18.8%, no existiendo diferencias significativas entre los pacientes que presentaron fracaso renal agudo y los que no lo hicieron.

El filtrado glomerular estimado por creatinina, al igual que en la población general, se ha demostrado más útil en el seguimiento de estos pacientes que la monitorización aislada con creatinina plasmática ^[96].

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El fracaso renal agudo es una complicación frecuente en los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos, siendo necesaria la utilización de escalas consensuadas para su correcta identificación y análisis.
2. En la población estudiada la incidencia de fracaso renal agudo tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos considerado de forma global, fue del 49.5% por la escala AKIN, 37.6% por RIFLE y 31.98% por cistatina C.
3. En función de la modalidad de trasplante hematopoyético, la incidencia de fracaso renal agudo siguiendo la clasificación AKIN fue del 21.1% en el trasplante autólogo, 82.5% en el alogénico mieloablativo y 79.2% en el alogénico de intensidad reducida.
4. En el estudio multivariante, los factores clínicos basales asociados de forma significativa con un mayor riesgo de desarrollar fracaso renal agudo en los 100 primeros días postrasplante fueron el antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos previo, el TPH alogénico y el uso de arabinósido de citosina o tiotepa durante el acondicionamiento.
5. En el estudio multivariante, los factores clínicos evolutivos asociados de forma significativa con el riesgo de desarrollar fracaso renal agudo en los 100 primeros días postrasplante fueron el presentar Síndrome de obstrucción sinusoidal del hígado, la Enfermedad injerto contra huésped aguda y la Microangiopatía trombótica.
6. Los pacientes que sufren un fracaso renal agudo tienen una supervivencia significativamente menor que aquellos sujetos trasplantados que no presentan esta complicación, con independencia del tipo de trasplante.

7. La determinación de cistatina C a los 30 días del trasplante es más útil que la de creatinina plasmática para la predicción de la aparición de fracaso renal agudo en los 100 primeros días tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos, no habiéndose descrito este hecho previamente en la literatura en lo que a trasplante de progenitores hematopoyéticos se refiere.
8. El filtrado glomerular estimado por creatinina, al igual que en la población general, se ha demostrado más útil en el seguimiento de estos pacientes que la monitorización aislada con creatinina plasmática.
9. Un 2.7% de los pacientes de nuestra serie cumplieron criterios de ERC previo al inicio del trasplante.
10. Del total de pacientes en seguimiento a los 20 meses, 28 cumplían criterios de ERC, un 18.8%, no existiendo diferencias significativas entre los pacientes que presentaron fracaso renal agudo y los que no lo hicieron.
11. Cistatina C en el sexto mes tras el trasplante es un predictor independiente de mortalidad.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- [1] Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957; 257:491-496
- [2] Appelbaum F, Forman S, Negrin R, Blume K, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* 4th ed. Oxford, England: Wiley-Blackwell Publishing, 2009
- [3] Rifon J. Trasplante de progenitores hemopoyéticos. *Anales Sis San Navarra.* 2006; 29:137-151
- [4] Memoria de Actividad de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) del año 2014. www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20introducción%202014
- [5] Hołowiecki J. Indications for hematopoietic stem cell transplantation. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2008; 118: 658-662
- [6] Manual de procedimientos operativos. Indicaciones y criterios de selección de candidatos a TPH. Version 01. Última actualización mayo de 2011. Servicio de Hematología y Oncología Médica Hospital Clínico Universitario de Valencia.
- [7] Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D; European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:219-234
- [8] Bowden R, Ljungman P, Paya C. *Transplant infections.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2nd edition, 2003
- [9] Herbrecht R, Patterson T, Slavin M, Marchetti O, Maertens J, Johnson E, Schlamm H, Donnelly J, Pappas P. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of

invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis*. 2015;60:713-720

[10] Zaia J, Baden L, Boeckh M, Chakrabarti S, Einsele H, Ljungman P, McDonald G, Hirsch H. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:471-482

[11] Schrier RW, Parikh CR. Comparison of renal injury in autologous, myeloablative allogeneic and non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:678-683.

[12] Perazella M A. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7: 1713–1721

[13] Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Edition. New York: McGraw-Hill, 2012; p 960

[14] Coppell J, Richardson P, Soiffer R, Martin P, Kerman N, Chen A, Guinan E, Vogelsang G, Krishnan A, Giralt S, Revta C, Carreau N, Iacobelli M, Carreras E, Ruutu T, Barbui T, Antin J, Niederwieser D. Hepatic Veno-Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:157-168

[15] Manual de procedimientos operativos. Síndrome de oclusión sinusoidal. Version 2. Última actualización abril de 2013. Servicio de Hematología y Oncología Médica Hospital Clínico Universitario de Valencia.

[16] Ferrara J, Levine J, Reddy P, Holler E. Graft-versus-Host Disease. *The Lancet*. 2009; 373:1550-1561

[17] Manual de procedimientos operativos. Enfermedad injerto contra huésped aguda. Version 2. Última actualización junio de 2013. Servicio de Hematología y Oncología Médica Hospital Clínico Universitario de Valencia.

- [18] Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, eds. Hematopoietic stem cell transplantation. The EBMT Handbook (2012 revised Edition). <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Pages/EBMT-ESH-handbook.aspx>
- [19] Carreras E, Brunet S, Ortega J, Rovira M, Sierra J, Urbano-Ispizua A, eds. Manual de Trasplante Hematopoyético. Barcelona: Ed. Antares, 4ª edición, 2010
- [20] Solano C, Martínez C, Carreras E. eds. Manual de enfermedad injerto contra huésped crónica. Barcelona: Ed. Antares, edición 2009
- [21] Manual de procedimientos operativos. Enfermedad injerto contra huésped crónica. Version 02. Última actualización junio de 2013. Servicio de Hematología y Oncología Médica Hospital Clínico Universitario de Valencia.
- [22] Recomendaciones del National Institute of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic GVHD realizada por el Subcomité de Inmunoterapia/EICH del GETH para el diagnóstico de la EICH crónica. En www.geth.es
- [23] Brukamp K, Alden MD, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B. Nephrotic Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation: Do Glomerular Lesions Represent Renal Graft-versus-Host Disease?. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:685-694
- [24] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. National Institute of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic GVHD: I diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11:945-955
- [25] Albalade M, Gruss E. Patología Renal en Oncología. En: Arias M, Aljama P, Egido J, Lamas S, Praga M, Serón D. Hernando, eds. Nefrología Clínica. 4ª edición. Madrid: Ed. Panamericana, 2014; p 794

- [26] Sonata J, Laskin B, Dandoy C, Myers K, El-Bietar J, Davies S, Goebel J, Dixon B. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Reviews*. 2015; 29:191-204
- [27] Ho VT, Cuttler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M, Ferrara J, Soiffer R, Giralt S. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:571-575
- [28] Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark R, George J, Gratwohl A, Holler E, Iacobelli M, Kentouche K, Lämmle B, Moake J, Richardson P, Socié G, Zeigler Z, Niederweiser D, Barbui T, European Group for Blood and Marrow Transplantation. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplantation associated microangiopathy: results of a consensus process by an International Working Group. *Haematologica*. 2007; 92:95-100
- [29] Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation: epidemiology, pathogenesis and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1995-2005
- [30] Liaño F, Álvarez LE, Junco E. Definiciones de FRA y terminología. *Nefrología* 2007; 27 Supl 3:1-14
- [31] Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509–514
- [32] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Metha RL, Palevsky P. The ADQI Workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit care*. 2004; 8:R 204-R 212
- [33] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007; 11:R31

- [34] Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and the AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23:1569-1574
- [35] KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:19-36
- [36] Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MA, Ftouh S, Laing C, Latchem S, Lewington A, Milford DV, Ostermann M. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int*. 2015;87:62-73
- [37] Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate-estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:298-307
- [38] Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010; 14:R82
- [39] Uchino S, Bellomo R, Bagshaw SM, Goldsmith D. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:1833-1839
- [40] Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365-3370
- [41] Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10:R73
- [42] Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008; 73:538-546

- [43] Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, Almenoff P, Render ML. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009; 37:2552-2558
- [44] Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:712-720
- [45] Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment: an update. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:151-161
- [46] Lopes JA, Jorge S. Acute kidney injury following HCT: incidence, risk factors and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46:1399-1408
- [47] Singh N, McNeely J, Parikh S, Bhinder A, Rovin B, Shidham G. Kidney Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61:809-821
- [48] Mollitoris B. Approach to acute renal failure. En: Mollitoris B. Eds. *Critical Care Nephrology*. Ed. Remedica, 2005; p 129-139
- [49] Ando M, Mori J, Ohashi K, Akiyama H, Morito T, Tsuchiya K, Nitta K, Sakamaki H. A comparative assessment of the RIFLE, AKIN and conventional criteria for acute kidney injury after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45:1427-1434
- [50] Bao YS, Xie RJ, Wang M, Feng SZ, Han MZ. An evaluation of the RIFLE criteria for acute kidney injury after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13225
- [51] Caliskan Y, Besisik SK, Sargin D, Ecker T. Early renal injury after myeloablative allogeneic and autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38:141-147
- [52] Gruss E, Tomás JF, Bernis C, Rodríguez F, Traver JA, Fernández-Rañada JM. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence, risk factor and outcome. *Am J Nephrol*. 1995;15:473-479

- [53] Helal I, Byzun A, Rerolle JP, Morelon E, Kreis H, Bruneel-Mamzer MF. Acute renal failure following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, outcome and risk factors. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22:437-443
- [54] Létourneau I, Dorval M, Bélanger R, Légaré M, Fortier L, Leblanc M. Acute renal failure in Bone Marrow Transplant Patients admitted to the Intensive Care Unit. *Nephron.* 2002;90:408-412
- [55] Liu H, Li YF, Liu BC, Ding JH, Chen BA, Xu WL, Qian J. A multicenter, retrospective study of acute kidney injury in adult patients with nonmyeloablative hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45:153-158
- [56] Canet E, Lengline E, Zafrani L, Peraldi MN, Socié G, Azoulay E. Bone Marrow Transplant. 2014;49:1121-1122
- [57] Hahn T, Rondeau C, Shaukat A, Jupudy V, Miller A, Alam AR, Baer MR, Bambach B, Bernstein Z, Chanan-Khan AA, Czuczman MS, Slack J, Weltzler M, Mookerjee BK, Silva J, McCarthy PL. Acute renal failure requiring dialysis after allogeneic blood and marrow transplantation identifies very poor prognosis patients. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:405-410
- [58] Fadia A, Casserly LF, Sancharawala VS, Seldin DC, Wright DG, Skinner M, Dember LM. Incidence and outcome of acute renal failure complicating autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Kidney Int.* 2003;63:1868-1873
- [59] Hingorani S, Guthrie K, Batchelder A, Schoch G, Aboulhosn N, Manchion J, McDonald GB. Acute renal failure after myeloablative hematopoietic cell transplant: Incidence and risk factors. *Kidney Int.* 2005; 67:272-277
- [60] Kagoya Y, Kataoka K, Nannya Y, Kurokawa M. Pretransplant predictors and posttransplant sequels of acute kidney injury after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:394-400
- [61] Mae H, Ooi J, Takamashi S, Tomonari A, Tsukada N, Konuma T, Hongo E, Kato S, Kasahara S, Oiwa-Monna M, Kurokawa Y, Tojo A, Asano S. Early renal injury after myeloablative cord blood transplantation in adults. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49: 538-542

- [62] Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM, Stewart P, Thomas ED. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis.* 1989; 13:210-216
- [63] Parikh CR, McSweeney PA, Korular D, Ecker T, Merouani A, Taylor J, Slat-Vasquez V, Shpall EJ, Jones RB, Bearman SI, Schrier RW. Renal dysfunction in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int.* 2002; 62:566-573
- [64] Kersting S, Koomans HA, Hene RJ, Verdonck LF. Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: Retrospective analysis of incidence, risk factors and survival. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:359-365
- [65] Lopes JA, Gonçalves S, Jorge S. Contemporary analysis of the influence of acute kidney injury after reduce intensity conditioning hematopoietic cell transplantation on long term survival. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42:619-626
- [66] Kogon A, Hingorani S. Acute kidney injury in hematopoietic cell transplantation. *Semin Nephrol.* 2010; 30:615-626
- [67] Ortiz A, Rodriguez D. Biomarcadores en la insuficiencia renal aguda. En: Arias M, Aljama P, Egido J, Lamas S, Praga M, Serón D. Hernando. *Nefrología Clínica.* 4ª edición. Madrid: Ed. Panamericana, 2014; p 817-823
- [68] Patch FS. Urea and creatinine contents of the blood in renal disease. *J Am Assoc.* 1929;90:1092-1095
- [69] Lameire NH, Vanholder RC, Van Biesen WA. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2011; 79: 1047-1050
- [70] Newman DJ. Cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2002;39: 89-104
- [71] Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem.* 2000; 46:193-197
- [72] Lucas G, Cozzi-Lepri A, Wyatt C, Post F, Bormann A, Crum-Cianfione N, Ross M, INSIGHT SMART Study Group. Glomerular filtration rate estimated using

creatinine, cystatin C or both markers and the risk of clinical events in HIV-infected individuals. *HIV Med.* 2014;15: 116-123

[73] Chew J S, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Cystatin C a Paradigm of Evidence Based Laboratory Medicine. *Clin Biochem Rev.* 2008 ; 29 : 47-62

[74] Hingorani S, Pao E, Schoch G, Gooley T, Schwartz GJ. Estimating GFR in Adult Patients with Hematopoietic Cell Transplant: Comparison of Estimating Equations with an Iohexol Reference Standard. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 601–610

[75] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150

[76] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S46-75

[77] Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30:78-86

[78] Alcazar R, Albalade M. Nuevas Fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2010;30:143-146

[79] De Sequera P, Albalade M. Causas y epidemiología de la enfermedad renal crónica. En: Arias M, Aljama P, Egido J, Lamas S, Praga M, Serón D. Hernando. *Nefrología Clínica.* 4ª edición. Madrid: Ed. Panamericana, 2014; p 861

[80] Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:223-228

[81] Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med* 2014; 371:58-66

- [82] Sawinsky D. The kidney effects of hematopoietic stem cell transplantation. *Adv in Chronic Kidney Dis.* 2014;21:96-105
- [83] Declaration of Helsinki: recommendations guiding medical physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA.* 1997; 277:925-926
- [84] Manual de procedimientos operativos. Determinaciones analíticas. Servicio de Hematología y Oncología Médica Hospital Clínico Universitario de Valencia.
- [85] Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation.* 2007;115:928-935
- [86] Morrow D, N Cook. Determining Decision Limits for New Biomarkers: Clinical and Statistical Considerations. *Clinical Chemistry.* 2011; 57:1-3
- [87] Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of “optimal” cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *Am J Epidemiol.* 2006;163:670–675
- [88] Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 : 184-196
- [89] Dignan F, Wynn R, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, Veys P, Potter MN; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013; 163:444-457
- [90] Reddy P. Pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Hematol Oncol.* 2003;21:149-161
- [91] Choi C, Schmaier A, Snell M, Lazarus H. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation. *Drugs.* 2009;69:183-198

- [92] Parikh CR, McSweeney PA, Schrier RW. Acute renal failure independently predicts mortality after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplant. *Kidney Int.* 2005;67:1999-2005
- [93] Kniepeiss D, Stiegler P, Roller RE, Groselj-Strele A, Wirnsberger G. Cystatin C has prognostic value after liver transplantation. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3:507-514
- [94] Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmaier BM, Marr KA, Appelbaum FR, Storb R, McDonald GB. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2010;363:2091-2101
- [95] Muto H, Ohashi K, Ando M, Akiyama H, Sakamaki H. Cystatin C level as a marker of renal function in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2010;91:471-477
- [96] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-470