



Universitat Autònoma de Barcelona

Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia  
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia  
Medicina Preventiva i Salut Pública

**“Nefrotoxicidad glomerular tardía en niños  
con leucemia aguda linfoblástica”**



Tesis doctoral  
Gloria M<sup>a</sup> Fraga Rodriguez  
Barcelona 2015

Directora de tesis: Dra. Isabel Badell Serra  
Codirectora de tesis: Dra. Cecilia Martínez Bru



Universitat Autònoma de Barcelona

Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

Medicina Preventiva i Salut Pública

**“Nefrotoxicidad glomerular tardía en niños  
con leucemia aguda linfoblástica”**

Tesis doctoral

Gloria M<sup>a</sup> Fraga Rodriguez

Barcelona 2015

Directora de tesis: Dra. Isabel Badell Serra

Codirectora de tesis: Dra. Cecilia Martínez Bru



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia,  
Medicina Preventiva i Salut Pública

Los que suscriben, Dra. Isabel Badell Serra (Servicio de Pediatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Profesora Titular de Pediatría de la UAB y Dra. Cecilia Martínez Bru (Servicio de Bioquímica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau)

CERTIFICAN que:

El presente trabajo: “Nefrotoxicidad glomerular tardía en niños con leucemia aguda linfoblástica”, presentado por Gloria M<sup>a</sup> Fraga Rodriguez, licenciada en Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela, para optar al grado de Doctor por la Universidad Autònoma de Barcelona ha sido desarrollado bajo su dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su lectura y defensa pública.

Barcelona, a 8 de septiembre de 2015

Fdo. Dra. Isabel Badell Serra

Fdo. Dra. Cecilia Martínez Bru

## AGRADECIMIENTOS

A Isabel Badell, directora de mi tesis, por su disposición, su energía, su espíritu docente, su apoyo incondicional y por compartir sus conocimientos conmigo.

A Cecilia Martínez, co-directora de mi tesis, por facilitar el laboratorio a los clínicos, por la paciencia, por su dedicación, apoyo e interés en este proyecto.

A Ignasi Gich por su paciencia infinita, su rigor y dedicación en el análisis estadístico.

A Xavier Bonfill, siempre atento y disponible para facilitar y resolver dudas relacionadas con este proyecto.

A todos mis compañeros del Servicio de Pediatría por el tiempo compartido y por su comprensión durante la realización del trabajo. De ellos aprendo cada día.

Al personal de la Unidad de Hospitalización de Pediatría, supervisoras, enfermeras, auxiliares, administrativas que contribuyen a la mejor atención posible a nuestros pacientes.

A Rosario Gaitán siempre eficiente en la atención a estos niños y colaboradora enérgica en este estudio.

A Nuria Pardo, Monserrat Torrent, Luisa Sisinni y Eva Rollán, por compartir mis inquietudes y por su paciencia.

A Lorena Fernández por compartir conmigo su entusiasmo por la nefrología pediátrica.

A Juliana Salazar por su soporte en el estudio farmacogenético de este trabajo.

A mis compañeros de la Fundació Puigvert, equipo de José Ballarín, equipo de Jorge Caffaratti, Anna Bujons, equipo de Pedro Arañó y a Yolanda Arce, por todos estos años de formación, por su disposición y dedicación a los pacientes pediátricos nefrourológicos.

A Charo Montañés y Silvia Gracia, por su rigurosa interpretación en la analítica del paciente nefrourológico y por sus excelentes enseñanzas.

A Roser Torra y Elisabet Ars por su exquisita implicación en los diagnósticos genéticos de los pacientes nefrológicos, por compartir sus conocimientos, por su dedicación y amistad.

A Edurne Fernández de Gamarra y compañeros del Servicio de Farmacia por su contribución al perfecto control farmacocinético de todos los pacientes.

A Gemma Ginovart, por los momentos compartidos en este proyecto, por su generosidad, amistad y confianza.

A Gemma Aznar, Román Obrist y Encarna del Cura, por su amistad, comprensión y estímulo.

A Ricard Pellejero (de la Biblioteca de la F. Puigvert), a M<sup>a</sup> LLuisa Antón y Sara Aguilera (Biblioteca Laporte) por su amable disponibilidad y colaboración en la documentación bibliográfica de este trabajo.

A Adolfo Alonso por su disponibilidad en resolución de dudas metodológicas.

A mi familia, mi madre y mis hermanos porque sin ellos nada sería posible. Agradecimiento infinito. Todo se lo debo a ellos.

*En recuerdo de mi padre, con cariño*

*A mi madre y a mis hermanos por su incondicional apoyo*

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>2. SUMMARY</b> .....	<b>7</b>
<b>3. ABREVIATURAS</b> .....	<b>9</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>13</b>
4.1. <i>Leucemia aguda linfoblástica</i> .....	13
4.1.1. Generalidades .....	13
4.1.2. Resultados protocolos terapéuticos .....	14
4.1.3. Síndrome de lisis tumoral .....	17
4.2. <i>Methotrexate</i> .....	19
4.2.1. Generalidades .....	19
4.2.2. Nefrotoxicidad .....	30
4.2.3. Otros efectos adversos .....	33
4.3. <i>Enfermedad renal crónica</i> .....	35
4.3.1. Generalidades .....	35
4.3.2. Evaluación de la función renal glomerular .....	36
4.3.3. Definición, diagnóstico y clasificación .....	41
<b>5. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>47</b>
<b>6. HIPÓTESIS</b> .....	<b>49</b>
<b>7. OBJETIVOS</b> .....	<b>51</b>
7.1. <i>Objetivo general</i> .....	51
7.2. <i>Objetivos específicos</i> .....	51
<b>8. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>53</b>
8.1. <i>Pacientes</i> .....	53
8.2. <i>Protocolos de tratamiento de leucemia aguda linfoblástica</i> .....	56
LAL/SHOP- 99 .....	56
LAL/SHOP- 2005 .....	57
8.3. <i>Procedimiento de administración y monitorización del MTX</i> .....	59
8.3.1. Administración .....	59
8.3.2. Monitorización .....	61
8.4. <i>Evaluación de la función renal</i> .....	63
8.4.1. Procedimiento de medida de marcadores endógenos .....	63
8.4.2. Ecuaciones de estimación del FG .....	64

8.4.3. Procedimiento de medida de proteínas en orina.....	67
8.4.4. Niveles de evidencia y grados de recomendación .....	69
8.5. Estudio genético .....	69
8.6. Definición del estudio.....	70
8.7. Variables a estudio .....	70
8.7.1. Características del paciente.....	70
8.7.2. Características de la leucemia aguda linfoblástica .....	70
8.7.3. Evolución y resultados de función renal glomerular.....	71
8.8. Análisis estadístico .....	71
<b>9. RESULTADOS .....</b>	<b>73</b>
9.1. En el diagnóstico de la enfermedad.....	73
9.1.1. Resultados de creatinina sérica .....	73
9.1.2. Resultados de filtrado glomerular estimado.....	74
9.2. Resultados al finalizar el tratamiento .....	76
9.2.1. Resultados de creatinina sérica .....	76
9.2.2. Resultados de filtrado glomerular estimado.....	76
9.3. Resultados en el seguimiento.....	77
9.3.1. Resultados de creatinina sérica .....	77
9.3.2. Resultados del filtrado glomerular estimado .....	77
9.3.3. Resultados de cistatina C sérica.....	80
9.3.4. Descripción de la proteinuria.....	80
9.4. Evolución global.....	82
9.4.1. Resultados de creatinina sérica .....	82
9.4.2. Resultados de filtrado glomerular .....	90
9.4.3. Comparación entre ecuación de Schwartz 2009 y ecuación HSP-09 .....	97
9.4.4. Resultados en relación con la farmacogenética.....	99
9.5. Otros aspectos a destacar .....	99
<b>10. FORTALEZAS .....</b>	<b>107</b>
10.1. En relación con las características de la población de estudio .....	107
10.2. En relación con la evaluación de la función renal glomerular .....	107
<b>11. LIMITACIONES .....</b>	<b>111</b>
11.1. En relación con el tamaño muestral.....	111
11.2. En relación con la evaluación de la función renal glomerular .....	111
11.3. En relación con nefrotoxicidad de otros fármacos .....	115
11.4. En relación con el momento del control 2 .....	116



<b>12. DISCUSIÓN .....</b>	<b>117</b>
<b>13. IMPLICACIONES PRACTICAS.....</b>	<b>131</b>
13.1. <i>Evaluación de la función glomerular .....</i>	<i>131</i>
13.2. <i>Propuesta de seguimiento nefrológico .....</i>	<i>131</i>
<b>14. CONCLUSIONES .....</b>	<b>135</b>
<b>15. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>137</b>
<b>16. ANEXOS.....</b>	<b>155</b>
<b>17. ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>169</b>
<b>18. ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>171</b>



# 1. RESUMEN

## *Introducción*

En el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) infantil se utilizan habitualmente altas dosis de methotrexate (MTX), entre otros quimioterápicos. Este tratamiento puede ocasionar un deterioro transitorio de la función renal que es bien conocido, si bien los posibles cambios a largo plazo no están muy descritos.

El objetivo general de este estudio es evaluar la posible toxicidad glomerular tardía de dos protocolos de tratamiento de LAL de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SHOP-99 y SHOP-2005), teniendo en cuenta el incremento de dosis de MTX en el protocolo SHOP-2005 con respecto al SHOP-99. Además, nos planteamos como objetivos específicos, el establecer una nueva ecuación de estimación del filtrado glomerular (FG) basada en procedimientos de creatinina estandarizada, acorde con los procedimientos actuales de medida de nuestro laboratorio, y comparar dicha ecuación con la actualmente recomendada de Schwartz 2009.

## *Material y métodos*

Evaluamos la función renal glomerular en 45 niños afectados de LAL. Hemos analizado la creatinina sérica y filtrado glomerular estimado (FGe) en el momento del diagnóstico de la enfermedad, al final del tratamiento y en el seguimiento. En este último control determinamos también la cistatina C sérica y la albuminuria.

Para determinar el FGe utilizamos la ecuación de Schwartz original o la ecuación de Schwartz actualizada, dependiendo del momento en el cual se efectúa el control, acorde con el procedimiento de medida del laboratorio en el momento de la determinación.

Clasificamos el FGe y la albuminuria según las categorías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)

Para generar una nueva ecuación de estimación del FG, se efectúa una comparación de métodos de medida de creatinina entre el procedimiento de Jaffe

cinético y el enzimático en 337 muestras de sangre de controles, obteniendo una nueva ecuación a través de una recta de regresión.

### **Resultados**

Un 20% de los pacientes tienen un FGe disminuido en el momento del diagnóstico. En el último control, 10 pacientes (22,2%) presentan una disminución leve del FGe (categoría G2 de la clasificación KDIGO). No hay diferencias estadísticamente significativas en la variable FG según KDIGO entre los protocolos SHOP-99 y el SHOP-2005 en ninguno de los tres controles.

Las medias de la cistatina C en ambos protocolos se sitúan dentro de los valores normales y son muy similares.

Tres pacientes (6,6%) presentan albuminuria elevada en el último seguimiento (categoría A2 de la clasificación KDIGO).

A través de una recta de regresión generamos una nueva ecuación de estimación del FG basada en la creatinina (llamada HSP-09) que evita una sobreestimación del FG de 6,8% cuando se compara con la ecuación Schwartz 2009.

### **Conclusiones**

Nuestros resultados muestran una afectación renal en el debut de la enfermedad. En el último seguimiento se constata una leve disminución del FGe o albuminuria elevada en el 28,8% de los pacientes, sin diferencias significativas entre ambos protocolos. Es necesario un seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

## 2. SUMMARY

### *Introduction*

High-dose methotrexate (HD-MTX) is commonly used, among other chemotherapeutic agents, in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children. This treatment may cause a transient deterioration of kidney function that is well known, even though the possible long-term changes are not well described.

The overall objective of this study is to assess the potential of late glomerular toxicity of two treatment protocols of the Spanish Society of Pediatric Hematology and Oncology (SHOP-99 and SHOP-2005) for ALL, taking into account the increase in dose of MTX in the SHOP-2005 protocol with respect to SHOP-99.

In addition, we set as specific objectives, to establish a new equation to estimate the glomerular filtration rate (GFR) based on standardized procedures of creatinine measurement, in line with current measuring procedures used in our laboratory, and to compare it with the currently recommended Schwartz 2009 equation.

### *Material and methods*

We evaluate the renal glomerular function in 45 children with ALL. We have analyzed the serum creatinine and estimated glomerular filtration (eGFR) at the time of diagnosis of the disease, at the end of the treatment and during follow up. In the latter we also monitored the serum cystatin C and urinary albumin excretion. To determine the eGFR we use the original Schwartz equation or updated Schwartz equation, depending on the time in which the control is carried out, in accordance with the laboratory procedure for creatinine measurement at the time of the determination. We classify the eGFR and urinary albumin excretion according the KDIGO categories (Kidney Disease Improving Global Outcomes).

In order to generate a new equation for estimating the GFR, a comparison of measurement methods of creatinine is done between the kinetic Jaffe and the enzyme methods in 337 blood samples from controls, resulting in a new equation established through a regression line.

## ***Results***

Twenty per cent of the patients have a decline in eGFR at the time of diagnosis. In the last control, 10 patients (22.2 %) showed a slight decrease of the eGFR (category G2 KDIGO classification). There are no statistically significant differences between SHOP-99 and SHOP-2005 protocols in eGFR according to KDIGO, in none of the three controls.

Mean values of cystatin C in both protocols fall within the normal values and are very similar.

Three patients (6.6 %) present elevated urinary albumin excretion in the last follow-up (category A2 of the KDIGO classification).

We generate a creatinine-based new equation for estimating eGFR based on the creatinine (called HSP-09) that prevents an overestimation of the eGFR of 6.8 % when compared with the 2009 Schwartz equation.

## ***Conclusions***

Our results show renal function changes in the debut of the disease. In the last follow-up a slight decrease of the eGFR or elevated urinary albumin excretion is observed in the 28.8 % of the patients, without significant differences between both protocols. A long-term follow-up of these patients is needed.

### 3. ABREVIATURAS

AICARFT	Aminoimidazole carboxamide transformylase
AIEOP	Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ALL	Acute lymphoblastic leukemia
ARA-C	Arabinósido de citosina
ASP	Asparraginasa
BCCH	British Columbia's Children's Hospital
BFM	Berlin-Frankfurt-Munster (protocolo de tratamiento de LAL)
BUN	Nitrógeno ureico
CCD	Charge coupled device
CCG	Children Cancer Group
Ccr	Aclaramiento de creatinina
CEE	Creatinina enzimática estimada
CG	Cockcroft–Gault
CH <sub>2</sub> -FH <sub>4</sub>	Metileno tetrahidrofolato
COALL	Co-operative Study of Acute Lymphoblastic Leukemia
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKiD	Chronic Kidney Disease in Children
CPDG <sub>2</sub>	Carboxipeptidasa- G <sub>2</sub>
<sup>51</sup> Cr-EDTA	<sup>51</sup> Cr-ácido etilendiaminotetraacético
CY	Ciclofosfamida
DAMPA	2,4-diamino-N <sup>10</sup> -methylptericoic acid
DCLSG	Dutch Childhood Leukemia Study Group
DFCI	Dana Farber Cancer Institute
DHFR	Dihidrofolato reductasa
DE	Desviación estándar
DEXA	Dexametasona
DN	Daunorrubicina
dMTP	Deoxitimidilato monofosfato
dUmp	Deoxiuridilato monofosfato

EORTC-CLG	European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children´s Leukemia Group (Francia, Bélgica y Portugal)
EpiADR	Epiadriamicina
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCT	Enfermedad renal crónica terminal
ERM	Enfermedad residual mínima
FAB	Clasificación de las leucemias del grupo <b>Francés-Americano-Británico</b>
FG	Filtrado glomerular
FGe	Filtrado glomerular estimado
FGm	Filtrado glomerular medido
FPGS	Folyl polyglutamate synthetase
FH <sub>2</sub>	Dihidrofolato
FH <sub>4</sub>	Tetrahidrofolato
GARFT	Glycinamide ribonucleotide transformylase
GSTP1	Glutathione S-transferase P1
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDFVVC	Hemodiafiltración vena-vena continua
HFG	Hiperfiltración glomerular
IMC	Índice de masa corporal
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IDMS	Isotope Dilution Mass Spectroscopy
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
K/DOQI	Kidney Diseases Outcome Quality Initiative
LAL	Leucemia aguda linfoblástica
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MO	Médula ósea
MP	Mercaptopurina
MTHFR	Metilenotetrahidrofolatoreductasa
MTX	Methotrexate



MTXAD	Methotrexate altas dosis
NKF–KDOQI	National Kidney Foundation-Kidney Disease Quality Initiative
NOPHO	Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology
NSC	New Scientific Company
PDN	Prednisona
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PETHEMA	Programa para el estudio y tratamiento en hemopatía maligna
PGMTX	Poliglutamil methotrexate
POG	Pediatric Oncology Group
PTI	Púrpura trombocitopénica idiopática
RA	Riesgo alto
RB	Riesgo bajo
RI	Riesgo intermedio
RFC	Transportador de folato reducido
SHOP o SEHOP	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica
SC	Superficie corporal
SHMT1	Serine hydroxymethyltransferase
SJCRH	St Jude Children’s Research Hospital
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
SLE	Supervivencia libre de evento
SLT	Síndrome de lisis tumoral
TC	Tomografía computarizada
<sup>99m</sup> Tc-DTPA	<sup>99m</sup> Tc-ácido dietilentriaminopentaacético
TIT	Triple terapia intratecal
TPH	Trasplante progenitores hematopoyéticos
TR	Trasplante renal
TS	Timidilato sintetasa
UKALL	United Kingdom ALL
VCN	Vincristina



## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1. LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

#### 4.1.1. GENERALIDADES

La leucemia representa alrededor del 35% de todos los cánceres en la edad pediátrica, constituyendo la LAL el 80-85 % de todas las leucemias.

En los países occidentales su incidencia es aproximadamente de 4/100.000 niños, lo que representa unos 250 casos anuales nuevos en España.

Existe un pico de incidencia entre los 2 y 5 años de edad, especialmente marcado en los países desarrollados.

En las últimas décadas, los nuevos conocimientos en la morfología, inmunología, citogenética y biología molecular han puesto aún más de manifiesto que la LAL es una patología muy heterogénea.

Con los progresos en la estratificación de los enfermos según el riesgo, la adecuación de las terapias, así como la mejoría alcanzada en los tratamientos de soporte, se consigue en la actualidad un porcentaje de supervivencia libre de enfermedad del 70 % en la LAL infantil.

El inmunofenotipo ha disminuido su influencia como factor pronóstico, sin embargo nos permite la definición de los distintos subgrupos terapéuticos de la LAL y el comparar protocolos con bases más homogéneas. Es, además, de gran utilidad en la evaluación de la enfermedad mínima residual, siendo el método más ampliamente utilizado para su seguimiento.

La citogenética se ha convertido en una herramienta importante en el estudio actual de la leucemia. Las alteraciones citogenéticas de la célula leucémica son adquiridas y de carácter clonal. Se detectan en el 70-90 % de las LAL pediátricas, dependiendo su detección de la sensibilidad de la técnica empleada. Las anomalías más frecuentes son las numéricas, divididas en diferentes grupos según el número de cromosomas, con un valor pronóstico distinto. Las anomalías citogenéticas estructurales, con la correspondiente afectación génica, son en

algunos casos de capital importancia para etiquetar el pronóstico de una leucemia. Así ocurre con la t(9;22) o la t(4;11), que confieren por si solas una muy alta probabilidad de pronóstico desfavorable si se tratan con los protocolos terapéuticos convencionales.

La biología molecular constituye un avance revolucionario en la última década, al permitir la clonación de los genes afectados en el proceso de la génesis de la leucemia, lo que es clave para el conocimiento de la ontogenia del tejido linfoide y el mecanismo del reconocimiento de antígenos por los linfocitos. Las nuevas técnicas de biología molecular permiten el estudio de la enfermedad mínima residual con buena sensibilidad, así como también facilitan la exacta determinación de la frecuencia de las alteraciones genéticas infravaloradas por la citogenética convencional, debido a fallos técnicos y a translocaciones crípticas. Así aumentan las posibilidades de una correcta clasificación pronóstica de la LAL y una mejor adecuación del tratamiento.

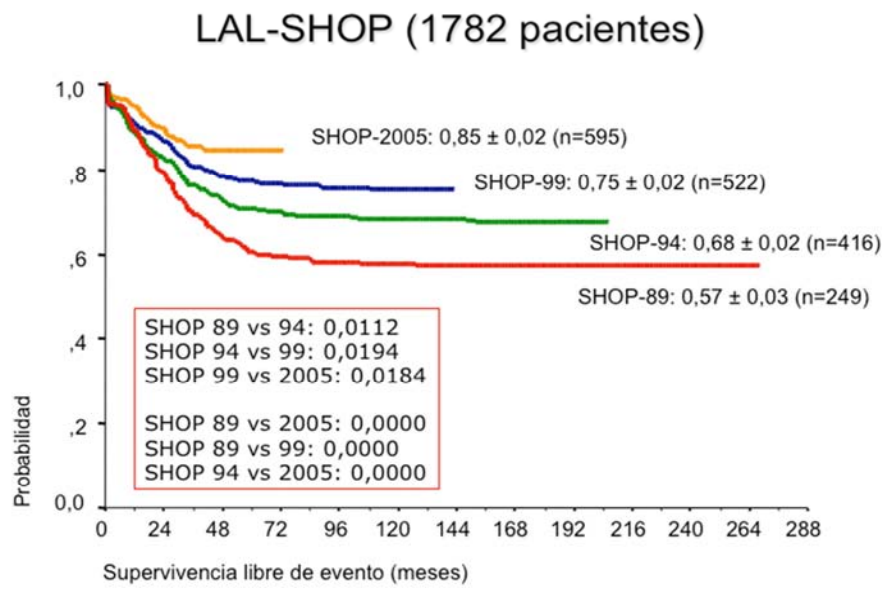
---

#### **4.1.2. RESULTADOS PROTOCOLOS TERAPÉUTICOS**

El grupo SHOP fue fundado en el año 1989 por miembros de las Sociedades Españolas de Hematología y de Oncología Pediátricas, para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la leucemia y el linfoma en el niño. Desde el año 1989 hasta la actualidad, se han desarrollado cuatro protocolos terapéuticos sucesivos SHOP para la leucemia aguda linfoblástica infantil. Son los protocolos LAL/SHOP-89, LAL/SHOP-94, LAL/SHOP-99 y LAL/SHOP-2005 en los que se han incluido un total de 1782 pacientes pediátricos evaluables, hasta diciembre de 2010, tratados en 40 centros. Este protocolo se cerró en enero del 2013, con el inicio del nuevo protocolo LAL/SEHOP-PETHEMA 2013.

El primer protocolo LAL/SHOP-89 incluyó un total de 249 pacientes entre 1989 y 1993. El segundo protocolo LAL/SHOP-94, incluyó un total de 416 pacientes, entre 1994 al 1998. El tercer protocolo del grupo, el LAL/SHOP-99, incluyó un total de 522 pacientes hasta 2005. El protocolo LAL/SHOP 2005 incluyó hasta diciembre del 2010 un total de 595 pacientes.

La supervivencia libre de evento (SLE) en la serie global de pacientes en el protocolo LAL/SHOP-89 es del  $0,57 \pm 0,03$  a 22 años; en el protocolo LAL/SHOP-94 es del  $0,68 \pm 0,02$  a 17 años; en el protocolo LAL/SHOP-99 es del  $0,75 \pm 0,02$  a 12 años y el protocolo LAL/SHOP-2005 es del  $0,85 \pm 0,02$  a 6 años (Figura 1).



**Figura 1. Supervivencia actuarial libre de evento en los sucesivos protocolos LAL/SHOP 89, 94, 99 y 2005.**

En los protocolos SHOP de leucemia aguda linfoblástica se observa una mejoría significativa en los sucesivos protocolos, siendo debido a un mejor manejo de las complicaciones del tratamiento de la leucemia, a pesar del incremento de intensidad de los protocolos sucesivos.

Dichos resultados están acorde con la experiencia de los diversos grupos cooperativos internacionales publicados, tal como se muestra en la Tabla 1<sup>1-4</sup>.

**Tabla 1. Resultados de grupos cooperativos internacionales en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica infantil**

<b>Grupo cooperativo</b>	<b>Años</b>	<b>SLE a 5 años (%)</b>
<b>AIEOP-95</b>	1995-9	73
<b>BFM-95</b>	1995-2000	79
<b>CCG-1992</b>	1993-5	81
<b>COALL-92</b>	1992-7	77
<b>DCSLG-ALL-8</b>	1991-6	73
<b>DFCI-91</b>	1991-5	83
<b>EORTC-CLG</b>	1989-98	71
<b>NOPHO ALL92</b>	1992-8	77
<b>POG</b>	1986-94	71
<b>SJCRH 13ª&amp;B</b>	1991-8	81
<b>UKALL XI</b>	1990-7	63

**SLE:** supervivencia libre de evento; **AIEOP:** Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica; **BFM:** Berlin-Frankfurt-Munster; **CCG:** Children Cancer Group; **COALL:** Co-operative study of Acute Lymphoblastic Leukemia; **DCLSG:** Dutch Childhood Leukemia Study Group; **DFCI:** Dana Farber Cancer Institute; **EORTC-CLG:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Children's Leukemia Group (Francia, Bélgica y Portugal); **NOPHO:** Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; **POG:** Pediatric Oncology Group; **SJCRH:** St Jude Children's Research Hospital; **UKALL:** United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia.

---

### 4.1.3. SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral (SLT) describe unos trastornos metabólicos que son debidos a la destrucción celular, ocasionada ésta habitualmente por el tratamiento quimioterápico: la destrucción rápida y brusca de células malignas ocasiona la liberación de iones intracelulares, ácidos nucleicos, proteínas y sus metabolitos en el espacio extracelular.

Estos metabolitos pueden superar el mecanismo de control homeostático normal y causar hiperuricemia, hipercaliemia, hiperfosforemia, hipocalcemia y uremia.

El síndrome de lisis tumoral puede provocar un fallo renal agudo y llevar al paciente a una situación de riesgo vital.

Si bien esta entidad puede ocurrir espontáneamente antes del inicio del tratamiento, es más frecuente después de éste.

Los humanos son especialmente vulnerables a desarrollar síndrome de lisis tumoral en situaciones en las cuales está incrementado el catabolismo de las purinas debido a la ausencia del enzima urato oxidasa que convierte el ácido úrico en alantoína.

La incidencia de SLT varía entre los estudios. Una revisión retrospectiva de LAL, leucemia aguda mieloide y linfoma no Hodgking encontró que la frecuencia de SLT fue de 3,4%, 5,2% y 6,1% respectivamente y que representa un 0,9% de la mortalidad por cáncer. La tasa de mortalidad por SLT ha sido estimada entorno a un 17,5%<sup>5,6</sup>. El alopurinol es un inhibidor de la xantino oxidasa, que previene la formación de ácido úrico pero no cataboliza el ácido úrico existente. Por lo tanto, el alopurinol no es un tratamiento efectivo para un SLT establecido ya que no promueve el aclaramiento de ácido úrico. Además, debido a la inhibición de la xantino oxidasa, el alopurinol aumenta el nivel de los precursores de ácido úrico, hipoxantina y xantina. Ya que la xantina es menos soluble que el ácido úrico puede precipitar en los túbulos renales causando nefropatía por xantina o cálculos de xantina.

La urato oxidasa es un agente alternativo usado para el tratamiento o profilaxis de hiperuricemia en pacientes con alto riesgo de SLT: convierte el ácido úrico en

alantoína, que es 5-10 veces más soluble que el ácido úrico y rápidamente excretable en la orina.

Por lo tanto, las ventajas de la urato oxidasa sobre el alopurinol incluyen su habilidad para catabolizar el ácido úrico en un SLT establecido, no aumenta el riesgo de formación de cálculos de xantina, no requiere ajuste de dosis en el caso de insuficiencia renal aguda y ausencia de interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos.

En una revisión sistemática que evalúa la eficacia y seguridad de la urato oxidasa en niños con enfermedades malignas se concluye que, aunque el fármaco puede ser efectivo en cuanto a reducir los niveles séricos de ácido úrico, no está claro si reduce el SLT clínico, fallo renal y mortalidad. Los efectos adversos pueden ser más frecuentes con la urato oxidasa que con el alopurinol (reacción alérgica, metahemoglobinemia, fiebre, náuseas, dolor abdominal y mucositis).

No obstante hay que tener en cuenta que un tamaño inadecuado de la muestra en los ensayos clínicos existentes puede llevarnos a un resultado falsamente negativo en cuanto a los beneficios clínicos significativos de la urato oxidasa<sup>6</sup>.

La alcalinización de la orina ( $\text{pH} \geq 7$ ) ha sido históricamente una recomendación general para prevenir/tratar el síndrome de lisis tumoral. Una orina alcalina promueve la excreción urinaria de uratos. Sin embargo, hoy en día la administración de bicarbonato sódico es un aspecto controvertido: la solubilidad máxima de uratos ocurre a un pH de 7,5 pero en una orina alcalina, disminuye significativamente la solubilidad de xantina e hipoxantina, llevando al desarrollo de cristales de xantina durante y después del tratamiento con alopurinol. Una alcalinización demasiado entusiasta puede llevar a una alcalosis metabólica y/o uropatía obstructiva por xantinas<sup>7</sup>.

La disfunción renal en el contexto de síndrome de lisis tumoral puede ser multifactorial: uropatía obstructiva por cristales de ácido úrico, nefrocalcinosis por fosfato cálcico, infiltración renal por la leucemia, xantinuria, obstrucción ureteral, drogas nefrotóxicas y/o depleción del volumen intravascular.

En nuestro centro se siguen los criterios descritos por Cairo y Bishop en el 2004, que, a su vez, actualizan otros previos de Hande y Garrow del año 1993 (Anexo 1)<sup>7,8</sup>.



## 4.2. METHOTREXATE

### 4.2.1. GENERALIDADES

El MTX se sintetizó en el verano de 1947. Fue el primer medicamento que demostró efectividad en la curación de la leucemia infantil, hasta entonces una enfermedad inevitablemente mortal.

El MTX es una mezcla que contiene 85% (calculado sobre una base anhidra) de ácido 4-amino-10-metilfólico y pequeñas cantidades de compuestos estrechamente relacionados. Desde un punto de vista estructural, MTX difiere del ácido fólico en la sustitución de un grupo amino (-NH<sub>2</sub>) por un grupo hidroxilo (-OH) en el núcleo de pteridina y la adición de un grupo metilo (-CH<sub>3</sub>) sobre los nitrógenos amínicos de los grupos pterilo y benzoilo.

Es un antimetabolito que actúa como antagonista del ácido fólico, inhibiendo el enzima dihidrofolato reductasa. De esta forma, impidiendo la regeneración de formas reducidas de folatos, interfiere en la síntesis del DNA y en su reparación. Desde el punto de vista físico-químico se comporta como un ácido débil.

Las principales indicaciones del MTX son como antineoplásico en tumores óseos y hematológicos y como inmunosupresor (a dosis bajas).

La mayoría de los clínicos definen el término *altas dosis* de MTX para dosis  $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>; dosis comprendidas entre 50 y 500 mg/m<sup>2</sup> son consideradas como *dosis intermedias* de MTX y *bajas dosis* de MTX son dosis  $< 50$  mg/m<sup>2</sup><sup>9</sup>. La principal toxicidad del MTX a altas dosis (MTXAD) es la elevación sérica de las transaminasas y la insuficiencia renal que puede retrasar el aclaramiento del fármaco.

El MTXAD se utiliza para una variedad de procesos malignos, entre ellos la leucemia aguda linfoblástica.

Para aumentar la seguridad de las administraciones de MTX es importante cumplir una serie de premisas que minimizan el riesgo de toxicidad: hidratación y alcalinización, control de interacciones con otros fármacos o alimentos, monitorización farmacocinética y rescate con ácido fólico.

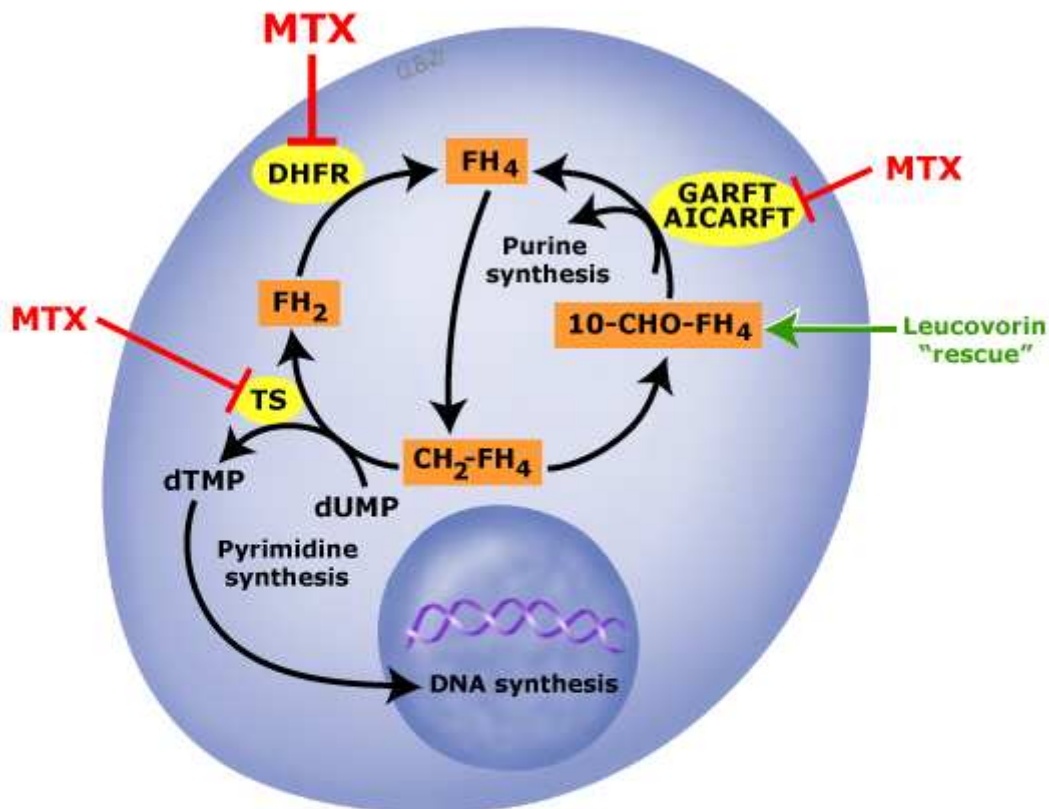
Desde la introducción de la administración de MTXAD con rescate con ácido folínico hace 25 años por Djerassi et al., el manejo de estos pacientes ha mejorado notablemente<sup>10</sup>.

A pesar de estas medidas, sigue ocurriendo nefrotoxicidad por MTX, aunque no es muy frecuente. Dado que el MTX es primariamente eliminado por excreción renal, la disfunción renal inducida por el MTX lleva a un retraso en la eliminación del fármaco y, por lo tanto, puede haber concentraciones más elevadas de lo deseado y durante más tiempo<sup>9,11</sup>.

### ***Farmacología clínica.-***

El MTX realiza su acción a nivel intracelular y para esto puede entrar en la célula por tres mecanismos<sup>9</sup>:

- 1) Mecanismo activo a través de un transportador proteico y saturable [el transportador de folato reducido - reduced folate carrier 1 (RFC1) - que es el mismo que transporta los folatos y el ácido folínico- de tal forma que el fármaco entra en la célula aunque las concentraciones extracelulares sean bajas. El MTX compite con los folatos reducidos por el transporte activo a través de la membrana celular mediante un único transportador. Así, una elevada concentración de MTX en el líquido extracelular puede perjudicar el transporte intracelular del ácido folínico. Una prevención efectiva de la citotoxicidad se consigue con concentraciones equimolares de ácido folínico y MTX cuando las concentraciones de este último están entorno a 0,1  $\mu\text{mol/L}$  mientras que si la concentración de MTX es de 10  $\mu\text{mol/L}$  se requieren concentraciones de 1000  $\mu\text{mol/L}$ . Por esta razón es importante ajustar la pauta de folínico en función del ritmo de eliminación y del riesgo de toxicidad<sup>12-15</sup>.
- 2) Difusión pasiva: algunos tumores tienen reducida esta capacidad de transporte, de tal forma que la concentración elevada del MTX en el líquido extracelular permite la entrada del fármaco por difusión pasiva. Es el mecanismo más importante en células mutantes que no tienen transportadores activos (células cancerígenas)<sup>16,17</sup>.
- 3) Por endocitosis<sup>12</sup>.



<b>MTX</b>	Methotrexate	<b>FH<sub>2</sub></b>	Dihydrofolate
<b>DHFR</b>	Dihydrofolate reductase	<b>FH<sub>4</sub></b>	Tetrahydrofolate
<b>GARFT</b>	Glycinamide ribonucleotide transformylase	<b>10-CHO-FH<sub>4</sub></b>	10-Formyl tetrahydrofolate
<b>AICARFT</b>	Aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase	<b>CH<sub>2</sub>-FH<sub>4</sub></b>	Methylenetetrahydrofolate
<b>TS</b>	Thymidylate synthetase	<b>dUMP</b>	Deoxyuridine monophosphate
		<b>dTMP</b>	Deoxythymidine monophosphate

Figura 2. Vía del folato con los sitios de acción del MTX y ácido fólico

Fuente: [http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F52756&topicKey=PULM%2F4372&rank=9%7E150&source=see\\_link&search=Leucemia+linfobl%C3%A1stica+aguda+y+MTX&utdPopup=true](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=ONC%2F52756&topicKey=PULM%2F4372&rank=9%7E150&source=see_link&search=Leucemia+linfobl%C3%A1stica+aguda+y+MTX&utdPopup=true)

En el mecanismo de acción del MTX destacamos estos tres apartados<sup>9</sup>:

- Interferencia con el metabolismo del folato.
- Importancia de la poliglutamación.
- Otros mecanismos.

a) Interferencia con el metabolismo del folato.-

La actividad antiproliferativa de los antifolatos, como el MTX, se debe a la interferencia con el metabolismo del folato. La división celular normal requiere de grandes cantidades de folatos reducidos para mantener en marcha la síntesis de purinas y timidinas. La demanda es todavía mayor para la rápida división de las células malignas.

Varias enzimas clave de estas rutas de síntesis son blanco del MTX:

- El factor crítico para la producción continua en la célula de timidilato, y en menor medida, de purinas, es su capacidad para regenerar los folatos reducidos a partir de las formas oxidadas. El enzima clave en este proceso es la dihidrofolato reductasa [DHFR] que convierte dihidrofolato a tetrahidrofolato y, de esta manera, se mantiene un suministro constante de folatos reducidos. El principal mecanismo de acción del MTX es la inhibición competitiva de la DHFR, si bien otras enzimas también son inhibidas por formas poliglutamadas de MTX.
- En la vía de la síntesis de timidina, el enzima timidilato sintetasa, sintetiza dTMP (deoxitimidilato monofosfato) a partir de dUMP (deoxiuridilato monofosfato).
- En la vía de la síntesis de las purinas, los enzimas GARFT [glycinamide ribonucleotide transformylase] y AICARFT [aminoimidazole carboxamide transformylase] inician la síntesis de adenosina y guanosina.

A nivel intracelular, el MTX inhibe de forma competitiva la DHFR porque tiene una más alta afinidad por el enzima que los dihidrofolatos naturales.

La deplección de folatos reducidos (tetrahidrofolatos) ocasiona un cese brusco de la síntesis de timidina, síntesis de ADN, y eventualmente muerte celular. Este proceso es más acentuado en células que se dividen rápido (por ejemplo, las de la fase S del ciclo celular) que requieren más precursores de ADN. Por lo tanto, el MTX se considera que es una droga citotóxica específica de la fase S.

El nivel de DHFR en cualquier célula es mayor del que se necesita para proporcionar unos niveles normales de folato reducido. Por otra parte, la síntesis de tetrahidrolato continúa hasta que se produce una inhibición de más del 95% de la actividad de DHFR. Por lo tanto, se requieren altos niveles de MTX para competir con éxito con otros folatos<sup>16,18,19</sup>.

#### b) Importancia de la poliglutamación.-

Como parte de la fisiología normal, múltiples residuos de glutamato se añaden a los carboxifolatos por el enzima folyl polyglutamate synthetase (FPGS), un proceso que se conoce como poliglutamación.

La poliglutamación aumenta el pool intracelular de folatos, ya que los folatos poliglutamados no son fácilmente transportados fuera de la célula debido a su tamaño y carga. La poliglutamación de folato también influye a la hora de mantener un equilibrio a favor de la captación celular constante de folatos<sup>14,20</sup>.

Cuando están presentes niveles intracelulares significativos, la misma enzima hace la poliglutamación del MTX. Sin embargo, en la mayoría de las líneas celulares estudiadas, se ha visto que la conversión a MTX poliglutamado (PGMTX) no ocurre hasta que las células hayan sido expuestas al fármaco al menos durante 6 horas a concentraciones de al menos 2 micromoles/L<sup>17,18</sup>.

Estas concentraciones se consiguen fácilmente con MTX a dosis altas e intermedias pero no con regímenes de dosis bajas.

El acúmulo de metabolitos de PGMTX sirve para amplificar y prolongar el efecto antiproliferativo del MTX.

De la misma forma que se considera que el proceso de poliglutamación del MTX es el principal determinante de la actividad antitumoral del fármaco, se piensa también que es el principal responsable de una mayor incidencia y severidad de todos los efectos secundarios relacionados con altas dosis de MTX, cuando la excreción del fármaco es prolongada o si el ácido folínico de rescate se retrasa más de 36 horas.

Unas concentraciones más altas de MTX y un mayor tiempo de exposición, implica un aumento de la formación de moléculas de PGMTX durante más tiempo.

Finalmente, se piensa que la variabilidad en la poliglutamación entre células tumorales y células normales, podría explicar (al menos, en parte) por qué el ácido folínico puede rescatar selectivamente las células normales de los efectos del MTXAD pero no compromete la citotoxicidad de células tumorales.

c) Otros mecanismos.-

Datos más nuevos sugieren que la sobrerregulación de enzimas mitocondriales implicados en el metabolismo de la serina y glicina, podrían influir en la sensibilidad de las células tumorales a la acción de MTX. Todavía no está claro si este hallazgo es relevante para todos los tumores<sup>11,21</sup>.

#### ***Rescate con ácido folínico.-***

Como otras drogas anticancer, el MTX tiene poca selectividad por las células tumorales y su efectividad se ve limitada por la toxicidad sobre el tejido normal, especialmente a nivel del epitelio gastrointestinal y médula ósea. Para mejorar este aspecto, Goldin desarrolló el concepto de rescate de las células normales proporcionando folatos reducidos (ácido folínico, también llamado ácido folínico, N5-formyl-tetrahydrofolate, citrovorum factor) para omitir el bloqueo metabólico inducido por el MTX<sup>9,22</sup>.

Con la administración de ácido folínico iniciando en las 24-36 horas después de la administración del MTX, fue posible prevenir la toxicidad del huésped inducida por el MTX sin disminuir la actividad antitumoral. La recomendación en cuanto al momento de inicio de la pauta de rescate con ácido folínico varía según los protocolos (según la indicación, la dosis empleada y el tiempo de infusión).

No se entiende completamente la manera mediante la cual el ácido folínico rescata selectivamente las células normales pero no las células malignas.

La premisa original de que el folato reducido evitaría el bloqueo metabólico producido por el MTX es difícil de explicar, excepto en situaciones en las cuales el transporte de folato sea deficiente en las células malignas.

En tales casos el ácido folínico no puede ser transportado dentro de la célula maligna pero puede entrar en las células normales y competir con el MTX para la unión con DHFR ya que tienen el transportador de folato normal. Si el ácido folínico está presente en suficientes cantidades, el enzima es reactivado y la síntesis de purinas y timidina puede ser reiniciada. Se piensa que esta situación es relativamente infrecuente.

Se ha sugerido que las diferencias celulares en la poliglutamación podrían explicar el rescate selectivo del ácido folínico. Intracelularmente el ácido folínico puede competir con el MTX libre pero no con el MTX poliglutamado por su unión a la DHFR.

En contraste con las células tumorales, ocurre poca síntesis de PGMTX en el epitelio intestinal y precursores de médula ósea bajo similares condiciones.

Se planteó la hipótesis de que debido a los niveles más bajos de PGMTX intracelular, el ácido folínico puede reducir más eficazmente la inhibición de DHFR en células normales en comparación con células malignas.

El ácido folínico solo puede rescatar las células normales que no hayan tenido un daño letal del ADN debido a los efectos tóxicos del MTX.



### ***Farmacocinética, metabolismo y excreción. -***

La farmacocinética, el patrón de toxicidad y la respuesta al tratamiento presentan una amplia variabilidad interindividual. Así, para una dosis idéntica de MTX distintos pacientes pueden presentar diferencias importantes en su comportamiento.

Esta diversidad puede estar ligada, hasta cierto punto, con variaciones en la secuencia de genes implicados en la absorción, metabolismo, excreción, transporte celular del fármaco y/o vías diana<sup>9,23</sup>.

Siguiendo a la administración endovenosa, el MTX se distribuye ampliamente en el organismo. En el suero, un 50% del fármaco está unido a las proteínas/albumina. La concentración plasmática máxima después de una dosis de MTX superior a 1000 mg/m<sup>2</sup> se sitúa entre 500-1500 microM, aunque puede variar según la velocidad de infusión.

La vida media global después de la administración endovenosa es de 8-12 horas. Debido a que el MTX no es un compuesto lipofílico, penetra tan sólo levemente a través de la barrera celular intacta, como por ejemplo el endotelio vascular.

Colecciones fluidas en un tercer espacio (ascitis, derrame pleural) pueden acumular altas cantidades del fármaco que lentamente vuelven de nuevo a la circulación poco después de la dosis inicial. Particularmente si la función renal está deteriorada, esto puede resultar en una prolongada eliminación del fármaco y toxicidad severa retrasada. Si es posible, estas colecciones deberían de ser drenadas antes del inicio del MTX.

El MTX también atraviesa la barrera hematoencefálica. El nivel del MTX en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es variable pero suele ser aproximadamente de 3-10% de las concentraciones plasmáticas.

Por lo tanto, se requieren niveles altos de MTX en plasma para conseguir concentraciones terapéuticas en el LCR (típicamente, es necesario administrar dosis de MTX endovenoso igual o mayor a 1000 mg/m<sup>2</sup>).

Casi un 90% del MTX es excretado sin cambios en la orina, la mayor parte dentro de las primeras horas de la administración. El mecanismo de excreción del MTX no está del todo claro en el riñón humano pero el hecho de que el aclaramiento de MTX excede al aclaramiento de creatinina en algunos estudios, sugiere que se trata de un proceso activo de secreción tubular. Por esta razón, los pacientes con insuficiencia renal requieren ajustar la dosis de MTX.

Muchos fármacos inhiben la excreción renal de MTX y pueden aumentar la toxicidad relacionada con el fármaco. Estos incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINES), fenitoína, ciprofloxacino, penicilina, probenecid, amiodarona e inhibidores de la bomba de protones<sup>20,24-30</sup>. El uso simultáneo del antibiótico trimetoprim-sulfametoxazol incrementa la toxicidad relacionada con el tratamiento y, al menos en teoría, puede interferir también con la eficacia antitumoral<sup>31,32</sup>.

Las drogas sulfa inhiben la excreción renal del MTX, mientras el trimetoprim (también un antifolato) puede competir con el MTX por los sitios de unión con la DHFR.

Durante la infusión de MTXAD, la rápida excreción de la droga lleva a una concentración alta de MTX en la orina. Estas concentraciones, aproximadamente 10 mM, exceden la solubilidad a un pH por debajo de 7 y se piensa que son las responsables de la precipitación intrarenal del fármaco y fallo renal. El fallo renal interfiere con la excreción de MTX y predispone, así, a toxicidad severa a nivel de mucositis y mielosupresión.

Para prevenir la precipitación renal, se recomienda la hidratación y alcalinización urinaria (con un objetivo de pH entre 7 y 8).

Aunque la mayor parte del MTX se excreta sin cambios por la orina, una pequeña cantidad se elimina (también sin cambios) por la bilis y es sometido a la circulación enterohepática. Esto no es clínicamente relevante ni peligroso pero puede ser la causa de discretos repuntes en las concentraciones plasmáticas que pueden observarse durante la monitorización de la eliminación.

Aproximadamente un 10% de la droga original se metaboliza a 7-hidroximethotrexate por la acción de la aldehído oxidasa hepática. Este metabolito es un inhibidor menos potente de la DFHR pero puede contribuir a la toxicidad

renal debido a su menor solubilidad en agua. Debido a su vida media más larga, la concentración sérica de 7-hidroximetotrexate puede exceder a la de MTX.

Un metabolito menos importante, 4-amino-4-deoxy-N10-methylpteroic acid (DAMPA), es producido por las bacterias intestinales (supone un pequeño porcentaje de la dosis administrada y no es clínicamente relevante)<sup>14,19</sup>.

### ***Pacientes con síndrome de Down.-***

Los pacientes con trisomía 21 (pacientes con síndrome de Down, por ejemplo) presentan un mayor acúmulo intracelular de MTX debido a la copia extra del gen del portador de folato reducido presente en el cromosoma 21 (SLC19A1). Esto implica una mayor susceptibilidad a la toxicidad sistémica del MTX. Por todo ello, los protocolos que usan MTXAD para el tratamiento de enfermedades, como la LAL en síndrome de Down, generalmente recomiendan reducir la dosis de MTX<sup>33</sup>.

## 4.2.2. NEFROTOXICIDAD

### *Patogenia de la disfunción renal inducida por el MTX.-*

Un retraso en la eliminación del MTX puede llevar a unos niveles aumentados del fármaco en plasma durante dos a tres semanas, lo cual incrementa la toxicidad sistémica. Los factores de riesgo que contribuyen al fallo renal y aclaramiento retrasado de MTX son: pH de la orina por debajo de 7, hidratación endovenosa inferior a 3 litros/m<sup>2</sup>/día, índice de masa corporal elevado, uso concomitante de medicaciones potencialmente nefrotóxicas o con interferencia conocida en la eliminación del MTX (salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos beta lactámicos, sulfonamidas, aminoglucósidos, inhibidores de la bomba de protones), disfunción renal o hepática preexistente y la presencia de colecciones en un tercer espacio.

A pesar de seguir las recomendaciones que implican disminuir los factores de riesgo anteriormente expuestos, hasta un 2% de los pacientes desarrollarán un fallo renal agudo, siguiendo al MTXAD<sup>9</sup>.

Se cree que la etiología de la disfunción renal inducida por el MTX está mediada por la precipitación del MTX y sus metabolitos en el túbulo renal<sup>34-36</sup> o bien por efecto tóxico directo del MTX en el túbulo<sup>37</sup>.

Más del 90% del MTX es aclarado por los riñones. El MTX es poco soluble a pH ácido y sus metabolitos (7-OH-MTX y DAMPA), son 6 a 10 veces menos solubles que el MTX, respectivamente<sup>34,38,39</sup>.

Una elevación en el pH de la orina de 6 a 7, supone un aumento de solubilidad del MTX y sus metabolitos de 5 a 8 veces. Por ello, se recomienda la hidratación endovenosa y la alcalinización antes, durante y después de la administración de MTXAD para prevenir la toxicidad renal inducida por el MTX pero disponemos de muy escasos estudios prospectivos que se hayan centrado en la optimización de este régimen de hidratación<sup>40-44</sup>.

La hidratación endovenosa asegura que los pacientes tengan un adecuado flujo urinario y la alcalinización de la orina incrementa la solubilidad del MTX en un

esfuerzo para prevenir la cristalización dentro del sistema tubular renal. Cuando se empezó a indicar la hidratación, disminuyó significativamente la incidencia de toxicidad renal y se incrementó el aclaramiento de MTX<sup>40,43</sup>.

Se indica la prehidratación porque típicamente un 10% de la dosis de MTXAD se infunde durante la primera hora y ya se excreta por los riñones lo cual ocasiona una muy alta concentración de MTX en los túbulos renales. Existe una sustancial evidencia de que la tasa de filtración glomerular disminuye en las primeras horas post-inicio de MTX y la toxicidad renal inducida por el MTX está relacionada con el deterioro del aclaramiento del MTX<sup>45</sup>. La longitud ideal de la prehidratación no ha sido nunca determinada, de tal forma que el tiempo varía desde un par de horas hasta más de 24 horas en los diferentes protocolos de LAL<sup>40,46-48</sup>.

Se ha sugerido que una prehidratación más extensa (por ejemplo, de 12-24 horas) puede prevenir la toxicidad renal en pacientes con un retraso en la eliminación de MTXAD en infusiones previas<sup>49</sup>.

Teóricamente una prehidratación más prolongada podría llevar a un pH urinario más estable y, por lo tanto, prevenir que el MTX precipitara como consecuencia de cortos períodos de orina ácida.

Un trabajo reciente concluye que prolongar la prehidratación más allá de 4 horas no reduce el riesgo de retraso en la eliminación del MTX ni la toxicidad renal después de la infusión de MTXAD (5-8 g/m<sup>2</sup>)<sup>50</sup>.

Estudios recientes han mostrado que variaciones en genes que codifican proteínas transportadoras en hígado y riñón explican, en parte, la variabilidad en el aclaramiento de MTX<sup>51-53</sup>.

Duraciones más cortas de MTXAD (con la consiguiente mayor elevación plasmática y urinaria del fármaco) puede implicar un mayor riesgo de disfunción renal<sup>11</sup>.

Como ya hemos comentado previamente, varios fármacos han sido asociados con un incremento de la toxicidad cuando se administran simultáneamente con el MTX. Las interacciones más significativas implican a agentes que interfieren con la excreción del MTX (por competencia con la secreción tubular renal) como por ejemplo el probenecid, salicilatos, sulfisoxazoles, penicilinas y antiinflamatorios no esteroideos<sup>25-28</sup>.

La disfunción renal inducida por el MTX ocasiona una elevación plasmática del fármaco que puede llevar a un inefectivo rescate por el ácido folínico y marcado aumento de otras toxicidades, especialmente, mielosupresión, mucositis, hepatitis y dermatitis<sup>19,54-56</sup>.

En pacientes que desarrollan toxicidad por MTX se han observado vómitos y diarrea durante o poco después de la administración del MTX pero la mayoría de pacientes con disfunción renal están inicialmente asintomáticos y casi todos se presentan con disfunción renal no oligúrica<sup>11,40,55</sup>.

Un aumento agudo de la creatinina sérica durante o poco después de la infusión de MTX indica el desarrollo de disfunción renal y puede llevar a una elevación significativa de las concentraciones del fármaco en sangre.

Aunque el riesgo de toxicidad MTX es dependiente de la dosis y pauta de administración, las concentraciones plasmáticas de MTX deben de ser  $\leq 1.0 \mu\text{M}$  a las 42 del inicio de la infusión de MTXAD y concentraciones  $\geq 10 \mu\text{M}$  en ese momento están asociadas con un alto riesgo de desarrollo de toxicidades<sup>19,40</sup>.

Es necesario hacer un diagnóstico precoz de la disfunción renal basándonos en la diuresis, creatinina sérica y niveles de MTX en plasma e incrementar el ácido folínico guiados farmacocinéticamente. Un retraso en el diagnóstico nos lleva a mucositis severa, depresión de médula ósea también severa y, con menos frecuencia, dermatitis.

Un intento de rescate con altas dosis de ácido folínico en esta fase sintomática, tiene muy pocas probabilidades de aliviar la toxicidad por el MTX. Se ha asociado elevación significativa de los test de función hepática con MTXAD pero no parece estar asociado con el desarrollo de fallo renal<sup>11</sup>.

Se sabe que el tratamiento con altas dosis de MTX induce una reducción transitoria de la función renal pero los cambios a largo plazo se han estudiado menos intensamente.

La información es escasa en relación con la nefrotoxicidad tardía y los estudios son heterógeneos en el sentido de que presentan una gran variabilidad en cuanto al tiempo que transcurre desde que finaliza el tratamiento hasta el momento en el cual se efectúa el estudio y en el sentido del procedimiento utilizado para evaluar la función renal glomerular: creatinina sérica, cistatina C sérica, FGe (mediante ecuaciones basadas en la creatinina, en la cistatina C o en ambas), FG medido

(FGm) utilizando marcadores exógenos (isotópicos o no isotópicos), proteinuria, albuminuria.

Además un porcentaje no despreciable de pacientes afectados de LAL reciben otros fármacos potencialmente nefrotóxicos como anfotericina B, vancomicina, aminoglucósidos, aciclovir, entre otros, lo cual contribuye a que la interpretación de los resultados sea difícil.

---

### **4.2.3. OTROS EFECTOS ADVERSOS**

#### ***Hepatotoxicidad.-***

El methotrexate es potencialmente hepatotóxico a cualquier dosis.

Este aspecto ha sido especialmente estudiado en pacientes con psoriasis o artritis reumatoide que reciben MTX por vía oral, a dosis bajas, de forma crónica. La hepatotoxicidad puede manifestarse en forma de transaminitis leve pero cuando la dosis total supera 1,5-2 g, existe riesgo de fibrosis hepática y cirrosis.

El MTXAD puede producir una elevación aguda de las transaminasas (de 2 a 20 veces por encima del valor normal) aún en pacientes que reciben ácido folínico de rescate. Esta transaminitis aguda aparece en un 60-80% de los casos y se resuelve espontáneamente en una a dos semanas. Menos frecuente es la elevación de la bilirrubina por MTX.

Muy rara es la presencia de fibrosis hepática (con el consiguiente riesgo de cáncer hepatocelular). Se ve especialmente en niños con LAL. Deben de evitarse otros fármacos hepatotóxicos y el alcohol<sup>57-59</sup>.

#### ***Naúseas, vómitos y estomatitis.-***

Dosis de MTX superiores a 250 mg/m<sup>2</sup> son consideradas moderadamente emetogénicas. La mucositis se evita con la administración de ácido folínico.

#### ***Toxicidad hematológica.-***

Existe poca evidencia de mielosupresión en el contexto de dosis altas de MTX con ácido folínico de rescate.

### ***Toxicidad pulmonar.-***

El cuadro clínico más frecuente es la neumonitis por hipersensibilidad. Es más habitual que aparezca después de un tratamiento crónico de MTX oral pero la toxicidad pulmonar también puede aparecer después de un tratamiento con altas dosis de MTX. La repleción de folato no reduce el riesgo de toxicidad pulmonar por MTX, lo cual sugiere que ésta es debida a un mecanismo de idiosincrasia no relacionado con el antagonismo del folato.

La mayoría de los pacientes que desarrollan toxicidad pulmonar lo hacen en el primer año de tratamiento aunque puede presentarse tan precozmente como a los 12 días o tan tarde como 18 años después del inicio del fármaco. La presentación puede ser aguda, subaguda o crónica. La presentación subaguda es la más frecuente.

### ***Toxicidad neurológica.-***

El cuadro clínico más importante de neurotoxicidad por MTXAD es la encefalopatía aguda o subaguda. Habitualmente los síntomas se resuelven espontáneamente sin secuelas y es posible el reinicio del tratamiento<sup>60</sup>.

### ***Toxicidad dermatológica.-***

Se han descrito una variedad de efectos secundarios dermatológicos. Aproximadamente un 15% de los pacientes desarrollan un rash morbiliforme inespecífico. En casos severos puede evolucionar a la formación de bullas o descamación. Se ha descrito alopecia ocasional.

### ***Hipersensibilidad.-***

Reacciones de hipersensibilidad verdadera al MTX son raras<sup>61</sup>.



## 4.3. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### 4.3.1. GENERALIDADES

En el año 2002 la *National Kidney Foundation* norteamericana publicó las guías K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) en las que se estableció la definición, evaluación y clasificación en estadios de la ERC, lo cual supuso un cambio importante en la forma de evaluar la función renal, tanto en adultos como en niños.

En el año 2003 se fundó la organización *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), como grupo de expertos internacional e independiente, para el desarrollo de iniciativas para la prevención y manejo de la ERC, que ratificó el enfoque de las guías K/DOQI del 2002.

En diciembre del 2012 y enero del 2013 se publican las nuevas guías KDIGO<sup>62,63</sup>.

El desarrollo de las guías siguió un proceso predeterminado de revisión y evaluación de las evidencias disponibles. Las recomendaciones sobre el manejo y el tratamiento de la ERC están basadas en la revisión sistemática de los estudios relevantes. El sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) se utiliza para evaluar la calidad de la evidencia y emitir el grado de recomendación (Anexo 2).

Entre otros aspectos, estas guías recomiendan que el estudio de la función renal se realice no sólo con la medida de la concentración sérica de creatinina, sino que ésta debe acompañarse de una estimación del filtrado glomerular (FGe) obtenido mediante una ecuación (grado de recomendación: 1A).

La albuminuria se evaluará inicialmente en una muestra aislada de orina de primera hora de la mañana mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina (grado de recomendación: 2B). El término clásico de *microalbuminuria* debería de ser abandonado (grado de recomendación: sin grado), expresando la albuminuria en los grados A1, A2 o A3. En todo caso, la

albuminuria deberá considerarse como tal en ausencia de factores que puedan aumentarla circunstancialmente, como infecciones urinarias, ejercicio físico, fiebre o insuficiencia cardíaca.

Tanto la reducción del FG como el grado de albuminuria condicionan el pronóstico, ejerciendo, además, un efecto sinérgico<sup>64-66</sup>.

#### 4.3.2. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL GLOMERULAR

La tasa de filtración glomerular renal es considerada como el mejor marcador de función renal.

El FG se mide mediante la depuración o aclaramiento renal o plasmático de un marcador y corresponde al volumen de plasma del que dicho marcador es eliminado totalmente por el riñón en la unidad de tiempo.

Las características que debe cumplir esta sustancia son: presentar concentraciones estables en plasma, no unirse a las proteínas plasmáticas, ser filtrada libremente por el glomérulo, no ser reabsorbida ni secretada por el túbulo renal, ser fisiológicamente inactiva y, si es de administración exógena, no ser tóxica<sup>67,68</sup>.

Para evaluar el FG disponemos de marcadores exógenos y endógenos<sup>69</sup>.

#### MARCADORES EXÓGENOS

Pueden ser sustancias isotópicas y no isotópicas<sup>68</sup>:

**Marcadores radioisotópicos.** Los más utilizados son el <sup>125</sup>I-iotalamato, el <sup>51</sup>Cr-ácido etilendiaminotetraacético (<sup>51</sup>Cr-EDTA) y el <sup>99m</sup>Tc-ácido dietilentriaminopentaacético (<sup>99m</sup>Tc-DTPA). Cada uno de ellos presenta diversas ventajas e inconvenientes pero el hecho de ser sustancias radiactivas limita su uso en niños.

**Sustancias no radioisotópicas.** Las más utilizadas son la inulina, el iotalamato y el iohexol.

La complejidad técnica y la incomodidad que representa para los pacientes el uso de marcadores exógenos determinan que no sean utilizados en la práctica clínica habitual y que sean relegados para aquellas circunstancias en las que se requiera una medida exacta del FG como el ajuste de dosis de fármacos de elevada nefrotoxicidad (2B).

---

## MARCADORES ENDÓGENOS

Los marcadores endógenos más utilizados son la creatinina y la cistatina C sérica:

### ***Determinación de creatinina en suero o plasma.***

Es el marcador más utilizado a pesar de que presenta limitaciones derivadas de sus características biológicas y de los métodos de medida. La creatinina es el producto del metabolismo de la creatina en el músculo. Su producción es proporcional a la masa muscular, lo que explica las diferencias en su concentración sérica en función de la edad, el sexo, el grupo racial y el estado nutricional. Su eliminación se realiza mayoritariamente por filtración glomerular, aunque también existe un componente de secreción en el túbulo proximal que aumenta a medida que disminuye el FG. Se precisan descensos importantes del FG para que la concentración de creatinina se sitúe por encima de los valores de referencia. Como consecuencia de todas estas limitaciones, las guías de práctica clínica, publicadas por diferentes sociedades científicas, aconsejan que la evaluación de la función renal no se base únicamente en la concentración sérica de creatinina (1B) sino que ésta debe de ir acompañada de una estimación del FG obtenido a partir de una ecuación (1A)<sup>62,63,70</sup>.

Los recién nacidos presentan concentraciones elevadas de creatinina (procedente de la madre) que descienden rápidamente durante las primeras semanas de vida y se estabilizan entre los 2 meses y los 3 años de edad, momento a partir del cual

aumentan progresivamente hasta alcanzar, en la adolescencia, los valores propios del adulto<sup>71,72</sup>.

Los métodos de medida de creatinina más implementados son los de Jaffe y los enzimáticos. Los primeros están sometidos a muchas interferencias que llevan a sobreestimación e infraestimación. Los métodos enzimáticos tienen menos interferencias y son los recomendados por muchas sociedades científicas, especialmente en población pediátrica.

En los últimos años se ha realizado la estandarización de los métodos de medida de creatinina, gracias a la introducción del material de referencia SRM 96748 y del procedimiento de medida de referencia de dilución isotópica-espectrometría de masas (IDMS). Con la estandarización se pretende disminuir las diferencias en los valores de creatinina obtenidos con los distintos métodos y el impacto de las mismas en los resultados de FG obtenidos mediante una ecuación<sup>73-76</sup>.

### ***Cistatina C sérica.***

La cistatina C es una proteína de baja masa molar cuyo estudio ha despertado un interés creciente desde el año 1985 cuando Simonsen et al. demostraron que su concentración en suero presentaba una correlación negativa con la tasa de filtrado glomerular<sup>77</sup>.

La cistatina C pertenece a la superfamilia de las cistatinas humanas (inhibidoras de las cisteína-proteasas), constituida por 12 proteínas. La cistatina C se distingue del resto de las cistatinas por el hecho de sintetizarse en todas las células nucleadas del organismo. Se filtra a nivel glomerular, es reabsorbida y catabolizada, prácticamente en su totalidad, por las células del túbulo proximal. Al contrario que la creatinina, no atraviesa la placenta por lo que es un excelente marcador del FG fetal y neonatal. Su concentración sérica es más elevada en el momento del nacimiento y disminuye progresivamente durante los siguientes 12-18 meses, momento a partir del cual permanece estable<sup>78-80</sup>.

Las principales ventajas de la cistatina C son la ausencia de interferencia con las proteínas séricas y la bilirrubina y que su concentración sérica se ve poco o nada influida por el sexo, la masa muscular o la ingesta de proteínas<sup>81,82</sup>.

Sin embargo, últimamente se ha visto que niños muy obesos tendrían valores superiores aunque no es tan evidente como con la creatinina plasmática<sup>83</sup>. Por otra parte, algunos estudios han encontrado valores plasmáticos más elevados en niños que en niñas<sup>84,85</sup>.

Los valores séricos de cistatina C se correlacionan bien con el grado de FG. Un interés especial añadido en pediatría es que hace innecesaria la recogida de orina para el cálculo del FG. La simplicidad de una única determinación en sangre da a esta proteína un valor añadido sobre otras alternativas para estimar el FG de una forma más exacta como son el aclaramiento de inulina o la utilización de trazadores radiactivos como el <sup>51</sup>Cr-ácido etilendiaminotetraacético (<sup>51</sup>Cr-EDTA). Numerosos textos en diferentes poblaciones, incluyendo dos metaanálisis, sugieren la superioridad de la cistatina C frente a la creatinina en la estimación del FG ya que es más sensible que la creatinina en la detección de ligeras disminuciones de la tasa de filtración glomerular, y aquí seguramente radicaría el interés de su cuantificación en suero<sup>86-88</sup>.

Los principales inconvenientes de la cistatina C son su mayor coste económico y que el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides, el hipertiroidismo, el tratamiento con tiroxina y concentraciones elevadas de proteína C reactiva están asociadas a un incremento en su concentración sérica.

Considerando las ventajas, inconvenientes y limitaciones de los procedimientos empleados más comúnmente para valorar la función renal, la máxima utilidad que ofrecería la cistatina C sería la de poder detectar pequeñas alteraciones de la función renal no traducidas todavía en aumentos de la concentración de creatinina en suero. La determinación sérica de la cistatina C puede ser especialmente útil en aquellas circunstancias en las cuales la concentración sérica de creatinina no puede ser utilizada para evaluar la función renal como alteraciones de la masa muscular, espina bífida, enfermedades neuromusculares, anorexia nerviosa o cirrosis hepática, entre otras<sup>89</sup>.

La cistatina C puede medirse mediante métodos nefelométricos (*Particle-Enhanced Nephelometric Immuno-Assay*) o turbidimétricos (*Particle-Enhanced Turbidimetric Immuno-Assay*). Los métodos turbidimétricos producen resultados hasta un 30% más elevados<sup>78,79</sup>.

Con el objetivo de minimizar estas diferencias, la *International Federation of Clinical Chemistry*, en colaboración con el *Institut for Reference Materials and Measurements*, inició, en el año 2010, el proceso de estandarización de la medida de cistatina C mediante la elaboración del material de referencia certificado ERM-DA471/IFCC<sup>90</sup>. Con ello se pretende conseguir la armonización de los resultados de cistatina C obtenidos por los distintos laboratorios clínicos.

### **Aclaramiento de creatinina.**

El aclaramiento de creatinina (Ccr) requiere una recogida de orina precisa en un tiempo conocido. Las principales limitaciones del Ccr son la sobreestimación entre el 10-20 % del verdadero valor del FG como consecuencia de la secreción tubular de creatinina en individuos con función renal normal y la dificultad e incomodidad que representa la obtención de orina de 24 horas, especialmente, en niños pequeños o con problemas de incontinencia. La medida del aclaramiento de creatinina no mejora la valoración del FG obtenido mediante ecuaciones de estimación<sup>62,70</sup>.

---

## **ECUACIONES DE ESTIMACIÓN DEL FG**

Se han publicado diferentes ecuaciones de estimación basadas en la creatinina, en la cistatina C y en ambos marcadores endógenos<sup>70,85,91-105</sup>.

Estas ecuaciones se generan a partir de una población de niños con unas características determinadas (en cuanto a edad y estadio de enfermedad renal crónica) y a partir de unos procedimientos de medida y calibración de los marcadores endógenos diferentes. Hemos de tener en cuenta estos factores a la hora de escoger una ecuación de estimación de tal modo que las ecuaciones sólo son aplicables a aquellas poblaciones de características similares y no se deberían de usar de modo generalizado.

La ecuación de estimación basada en la creatinina más utilizada es la de Schwartz. Fue publicada originalmente en el año 1976. Se denomina ecuación original de Schwartz<sup>91</sup>.

Los procedimientos de medida y calibración de los marcadores endógenos (básicamente la creatinina y la cistatina C) se han ido modificando con el tiempo desde entonces.

Los métodos de medida de creatinina estandarizados, utilizados en la actualidad de forma mayoritaria por los laboratorios clínicos, producen resultados del orden de un 10 a un 20% inferiores respecto a los del método utilizado en la ecuación original dando lugar a una sobreestimación del 20 al 40% en el valor de FG si se utiliza esta ecuación.

Ello implica que es necesario disponer de nuevas ecuaciones que sean válidas para los actuales procedimientos de medida. Por este motivo se han generado en los últimos años nuevas ecuaciones de estimación del FG.

De todas ellas la más utilizada es la de Schwartz, publicada en el 2009, tiene el mismo formato que la original pero incorpora la medida de creatinina a partir de un método enzimático con trazabilidad a IDMS. Se la conoce como ecuación de Schwartz actualizada (ecuación de Schwartz “*bedside*”, Schwartz-IDMS 2009)<sup>94</sup>.

Las ecuaciones basadas en la cistatina C sérica son más simples que las elaboradas a partir de creatinina debido a que no incluyen datos antropométricos. En el Anexo 3 se expresan las principales ecuaciones de estimación pediátricas.

---

#### **4.3.3. DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN**

El término ERC abarca un conjunto heterogéneo de enfermedades que afectan la estructura y función renal. La variabilidad de su expresión clínica es debida a su distinta etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal) y su velocidad de progresión.

Las guías KDIGO definen la ERC como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos 3 meses y con implicaciones para la salud (grado de recomendación: sin grado).

Los criterios diagnósticos de ERC serán los denominados marcadores de daño renal o la reducción del FG por debajo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Tabla 2)<sup>62,63</sup>.

**Tabla 2. Criterios para definir enfermedad renal crónica: la presencia de cualquiera de las siguientes alteraciones durante más de 3 meses.**

<p><b>Marcadores de daño renal (uno o más)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Albuminuria <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>Tasa excreción albúmina <math>\geq 30</math> mg/24 horas  Albúmina/creatinina <math>\geq 30</math> mg/g (<math>\geq 3</math> mg/mmol)</p> </div> </li> <li>▪ Sedimento de orina alterado</li> <li>▪ Trastornos de electrolitos u otras anormalidades debidas a disfunción tubular</li> <li>▪ Anormalidades detectadas por histología</li> <li>▪ Anormalías estructurales detectadas por imagen</li> <li>▪ Historia de trasplante renal</li> </ul>
<p><b>Disminución del FG</b></p>	<p>FG &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (categorías G3a-G5)</p>

**FG:** filtrado glomerular

Las guías KDIGO incorporan una nueva clasificación de la enfermedad que tiene en cuenta su etiología, los valores de FG y de albuminuria (grado de recomendación 1B) y define grupos con distinto riesgo de progresión y de aparición de complicaciones (estratificación del riesgo: Tabla 3)<sup>63</sup>.



**Tabla 3. Pronóstico de enfermedad renal crónica según categorías de FG y de albuminuria**

<b>KDIGO 2012</b>  <b>Filtrado glomerular (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>  Categorías, descripción y rangos			<b>Albuminuria</b>  Categorías, descripción y rangos		
			<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>A3</b>
			Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
<b>G1</b>	Normal o alto	≥90			
<b>G2</b>	Disminución leve	60-89			
<b>G3a</b>	Disminución leve a moderada	45-59			
<b>G3b</b>	Disminución moderada a severa	30-44			
<b>G4</b>	Disminución severa	15-29			
<b>G5</b>	Fallo renal	<15			

Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular: **verde**: riesgo de referencia (no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores); **amarillo**: riesgo moderado; **naranja**: riesgo alto; **rojo**: riesgo muy alto.

**FG**: filtrado glomerular; **KDIGO**: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina.

Al expresar el diagnóstico de ERC en un paciente concreto, se deberán explicitar la etiología, los grados de FG y de albuminuria. Esta sistemática permite la clasificación pronóstica del paciente con ERC en situaciones de riesgo moderado, alto o muy alto con respecto al riesgo basal o de referencia de sujetos sin criterios analíticos de ERC (FG > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y albuminuria < 30 mg/g).

Estas guías suscriben la utilización de los mismos criterios diagnósticos y de clasificación de la ERC para adultos y niños de edad igual o mayor a 2 años.

En niños menores de dos años, no se puede usar una clasificación con FG fijo, ya que éste va aumentando de modo fisiológico en este período. Las guías KDIGO 2012 recomiendan hablar de disminución moderada de FG cuando éste se encuentre entre -1 y -2 desviaciones estándar (DE) del FG y disminución grave cuando los valores sean inferiores a -2 DE para el valor normal para la edad.

Aunque la presencia de proteinuria o albuminuria elevada y persistente también condiciona una mala evolución en niños, no hay suficientes datos en la actualidad como para poder establecer un pronóstico como en adultos: en edad pediátrica disponemos de trabajos que relacionan el FG y proteinuria con resultados en el área del neurodesarrollo, aspectos cognitivos, del comportamiento, salud y riesgo cardiovascular y crecimiento somático.

Se trata del estudio CKiD (Chronic Kidney Disease in Children) que incluye una cohorte de 600 niños, de 1 a 16 años, con ERC. En este caso el FG está medido mediante aclaramiento de iohexol; este hecho, junto con la calidad de los datos recogidos y el largo seguimiento longitudinal, hace de este estudio uno de los pilares fundamentales para conocer el pronóstico de niños con ERC<sup>106-108</sup>.

La progresión de la ERC se define por un descenso sostenido del FG superior a 5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> al año o por el cambio de categoría (de G1 a G2, de G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3b a G4 o de G4 a G5) siempre que éste se acompañe de una pérdida de FG  $\geq$  5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (grado de recomendación: sin grado). Pequeñas fluctuaciones del FG no indican necesariamente progresión.

Los pacientes con ERC progresiva sufren también un mayor riesgo cardiovascular por lo que serán subsidiarios de las medidas de prevención apropiadas.

El valor del FG varía con la edad, el sexo y el tamaño corporal. En el nacimiento sus valores se sitúan alrededor de 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y aumentan, progresivamente, hasta alcanzar las cifras de los adultos jóvenes (120-130 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) hacia los 2 años de edad. Se han publicado valores de

referencia del FG en recién nacidos pretérmino<sup>109-111</sup>, a término<sup>112,113</sup>, niños y adolescentes<sup>113-116</sup> obtenidos en general, a partir de la medida del aclaramiento de creatinina en recién nacidos o de un marcador exógeno en niños y adolescentes (Anexo 4).



## 5. JUSTIFICACIÓN

Los avances en la hematología pediátrica y la mejoría de los protocolos de tratamiento han llevado a una reducción significativa de la mortalidad de pacientes con LAL y a un aumento, por tanto, de los supervivientes a largo plazo. El tratamiento quimioterápico puede afectar principalmente al sistema endocrino, cardíaco, respiratorio, nervioso y renal. Los modernos protocolos y la monitorización de fármacos han disminuido la posibilidad de fallo renal agudo pero no debemos de ignorar la posible nefrotoxicidad a largo plazo.

Existen pocos datos sobre la incidencia de ERC en la edad pediátrica y los que hay posiblemente subestiman los valores reales, ya que en muchos casos los estadios iniciales no se registran.

La ERC es silente en su inicio y la progresión y evolución es muy variable entre los sujetos que la padecen.

Los pacientes con ERC avanzada incluidos en programas de tratamiento renal sustitutivo (diálisis y trasplante renal) se consideran la parte visible del iceberg que constituye el gran problema de salud pública que es la ERC en la población.

Los niños que requieren diálisis tienen una tasa de mortalidad que es 30-150 veces más alta que la de la población pediátrica general<sup>108</sup>.

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es una enfermedad devastadora con elevada mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Por lo tanto la detección precoz de la disfunción renal es crucial para retrasar o prevenir la progresión de ERC a ERCT.



## 6. HIPÓTESIS

Al incrementar la dosis de methotrexate de 3 a 5 g/m<sup>2</sup> del protocolo quimioterápico de leucemia aguda linfoblástica LAL/SHOP-99 al LAL/SHOP-2005, para obtener mejor resultado de supervivencia, se espera tener aumento de la toxicidad renal del quimioterápico.





## 7. OBJETIVOS

### 7.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la posible nefrotoxicidad glomerular tardía de los protocolos de tratamiento de leucemia aguda linfoblástica (SHOP-99 y SHOP-2005), teniendo en cuenta el incremento de dosis de methotrexate en el protocolo SHOP-2005 con respecto al SHOP-99.

### 7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✚ Establecer una ecuación de estimación del FG basada en procedimientos de creatinina estandarizada, consistente en una adaptación de la fórmula de Schwartz 2009 y evitar el incremento del coste económico que supondría la utilización del método enzimático.
- ✚ Comparar la evolución del FGe de nuestros pacientes según ambas ecuaciones, la ecuación de Schwartz 2009 y la nueva ecuación generada.



## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

### 8.1. PACIENTES

La población de estudio está constituida por 45 pacientes (24 niños y 21 niñas), con edades comprendidas entre 1 y 19 años al diagnóstico, afectos de leucemia aguda linfoblástica, tratados y seguidos en el Servicio de Pediatría del Hospital de Sant Pau, de Barcelona (Tabla 4).

El período de diagnóstico de la enfermedad abarca desde el 18-02-1999 hasta el 02-06-2012.

Los pacientes siguieron el protocolo de leucemia aguda linfoblástica de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica LAL/SHOP-99 o LAL/SHOP-2005, dependiendo del momento del diagnóstico.

Diecinueve pacientes siguieron el protocolo LAL/SHOP-99 y veintiséis pacientes siguieron el protocolo LAL/SHOP-2005.

Se han excluido los pacientes con LAL que han requerido un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Se obtuvo el consentimiento informado para el estudio en todos los pacientes.

Definimos el control 0 como el control efectuado al diagnóstico, el control 1 como el de fin de tratamiento y el control 2 como el de seguimiento en el cual se efectúa el estudio nefrourológico más completo.

Definimos *duración* como el intervalo de tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el control 2.

La edad media  $\pm$  DE en el control 0 fue de  $6,29 \pm 4,37$  años (intervalo 1,23-18,9).

La edad media  $\pm$  DE en el control 1 fue de  $8,50 \pm 4,33$  años (intervalo 3,28-20,99).

La edad media  $\pm$  DE en el control 2 fue de  $10,96 \pm 4,91$  años (intervalo 3,67-21,51).

La mayoría de nuestros pacientes son de raza caucásica: 38 (84,5%), tres son hispanos (6,7%), dos son de raza negra (4,4%), y dos son árabes (4,4%).

Tabla 4. Características de los pacientes al diagnóstico

	Protocolo LAL/SHOP- 99	Protocolo LAL/SHOP- 2005	p
<b>Nº de pacientes</b>	19	26	
<b>Edad</b>	5,82 ± 3,45	6,63 ± 4,98	0,527
<b>Sexo</b>	Hombre 8 (42%) Mujer 11	Hombre 16 (61,5%) Mujer 10	0,237
<b>Raza</b>	Caucásica 14 (74%) Negra 2 Hispano 2 Árabe 1	Caucásica 24 (92%) Negra 0 Hispano 1 Árabe 1	0,197
<b>Grupo de riesgo</b>	Bajo: 7 (37%) Intermedio-alto:12	Bajo: 8 (31%) Intermedio-alto:18	0,754
<b>Peso</b>	22,96 ± 11,11	26,27 ± 16,47	0,426
<b>Talla</b>	117,07 ± 21,99	118,05 ± 28,09	0,896
<b>IMC</b>	16,0 ± 2,9	17,0 ± 3,0	0,282
<b>SC (Haycock)</b>	0,85 ± 0,27	0,91 ± 0,38	0,552

**LAL:** leucemia aguda linfoblástica; **SHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica;

**IMC:** índice de masa corporal; **SC:** superficie corporal

Edad, peso, talla, IMC y SC expresados como media ± DE

Cinco pacientes tenían otras patologías asociadas: convulsiones febriles (2), síndrome de Down con hipotiroidismo (1), parotiditis de repetición (1) y retraso psicomotor de causa no filiada (1). Ningún niño tenía patología renal antes del tratamiento.

Dos pacientes recibieron otros fármacos adicionales a los incluidos en el protocolo de leucemia: tiroxina por hipotiroidismo en un caso y valproato sódico por convulsiones febriles en otro paciente.

En relación con el inmunofenotipo, 39 pacientes (86,7%) tenían leucemia de estirpe pre-B, 5 pacientes (11,1%) estirpe T y un paciente (2,2%) tenía una LAL bifenotípica (B y T). El inmunofenotipo queda englobado en la estratificación de los pacientes en el grupo de riesgo. El fenotipo T siempre es considerado como de riesgo intermedio o alto.

En relación con el grupo de riesgo de leucemia: 15 pacientes cumplieron criterios de riesgo bajo, 26 pacientes de riesgo intermedio y 4 pacientes de riesgo alto.

Para analizar los resultados, dado que son pocos los pacientes del grupo de alto riesgo que no requieren trasplante de progenitores hematopoyéticos, se agrupan con los de riesgo intermedio ya que el tratamiento es muy similar.

Por lo tanto en nuestro estudio, 30 pacientes pertenecen al grupo de riesgo intermedio-alto (66,7 %) y 15 pacientes al grupo de riesgo bajo (33,3 %).

La media de seguimiento desde el diagnóstico, en la totalidad de los pacientes, es de  $56,29 \pm 31,77$  meses (25,51-135,25).

## 8.2. PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

### LAL/SHOP- 99

El protocolo de tratamiento de la LAL de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica LAL/SHOP-99 se resume en la Figura 3 y se exponen las dosis totales de los fármacos en la Tabla 5.

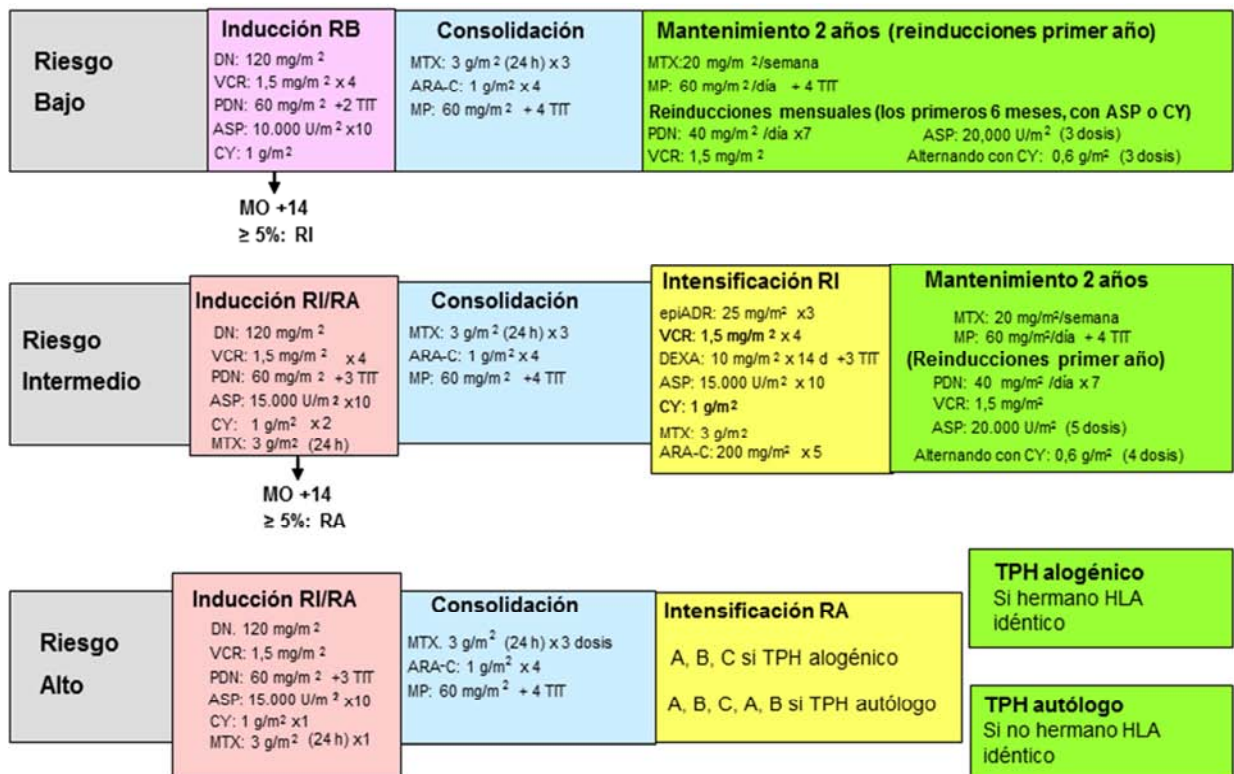


Figura 3. Esquema del protocolo LAL/SHOP-99.

DN: daunorrubicina; VCR: vincristina; PDN: prednisona; ASP: asparraginas; CY: ciclofosfamida; MTX: methotrexate; ARA-C: arabinósido de citosina; MP: mercaptopurina; EpiADR: epiadriamicina; TIT: triple terapia intratecal; MO: médula ósea; RB: riesgo bajo; RI: riesgo intermedio; RA: riesgo alto; TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos.

## LAL/SHOP- 2005

En el protocolo LAL/SHOP-2005 se incrementó la dosis de MTX de  $3 \text{ g/m}^2$  en 24 horas a la dosis de  $5 \text{ g/m}^2$ . En este mismo protocolo se realizó estudio farmacogenético de la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), disminuyendo la dosis de 5 a  $3 \text{ g/m}^2$  en aquellos pacientes que eran homocigotos o dobles heterocigotos para las mutaciones 677T y/o 1298C, ya que se relaciona con una actividad disminuida de la enzima MTHFR. También se disminuyó la dosis en los pacientes con síndrome de Down y en aquellos que presentaron toxicidad grave atribuible al fármaco. El protocolo de tratamiento de la LAL de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica LAL/SHOP-2005 se resume en la Figura 4 y se exponen las dosis totales de los fármacos en la Tabla 5.

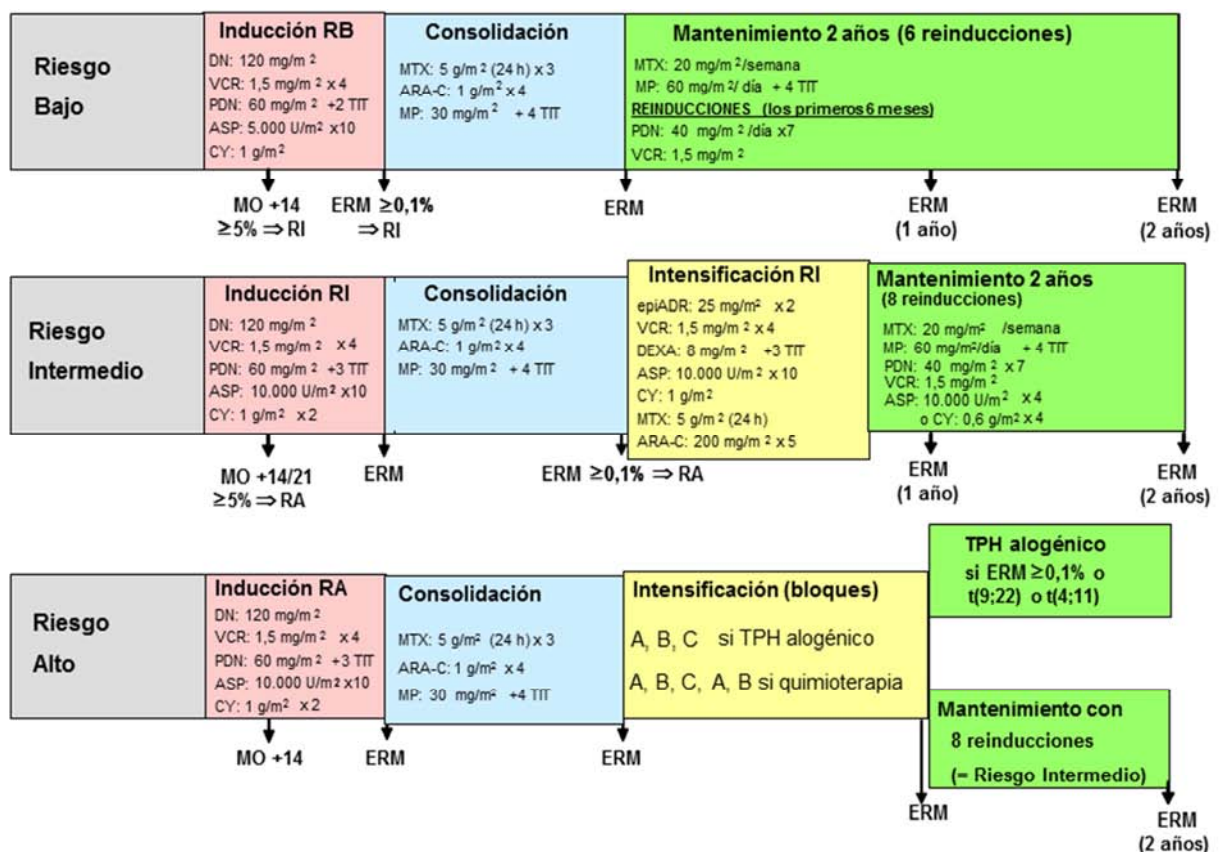


Figura 4. Esquema del protocolo LAL/SHOP-2005

DN: daunorrubicina; VCR: vincristina; PDN: prednisona; ASP: asparraginas; CY: ciclofosfamida; MTX: methotrexate; ARA-C: arabinósido de citosina; MP: mercaptopurina; EpiADR: epiadriamicina; TIT: triple terapia intratecal; MO: médula ósea; ERM: enfermedad residual mínima; RB: riesgo bajo; RI: riesgo intermedio; RA: riesgo alto; TPH: trasplante progenitores hematopoyéticos.

Tabla 5. Dosis totales de quimioterápicos/m<sup>2</sup> en LAL/SHOP-99 y LAL/SHOP-2005

FÁRMACO	Protocolo LAL/SHOP-99	Protocolo LAL/SHOP-2005
DAUNORRUBICINA	120 mg	BR y RI: 120 mg AR: 180 mg
VINCRIPTINA	BR: 6 mg RI y AR: 12 mg	BR: 6 mg RI y AR: 12 mg
PREDNISONA	1680 mg	1680 mg
CICLOFOSFAMIDA	BR: 1 g RI y AR: 3 g	BR: 1 g RI y AR: 3 g
ASPARRAGINASA	BR: 100.000 U RI: 300.000 U AR: 225.000 U	BR: 50.000 U RI: 200.000 U AR: 130.000 U
METHOTREXATE ALTAS DOSIS	BR: 9 g (3 g x 3) RI: 15 g (3 g x 5) AR: 18 g (3 g x 6)	BR: 9-15 g (3-5 g x 3) RI: 12- 20 g (3-5 g x4) AR: 15- 25 g -35 g (3-5 g x 5 o x7)
ARABINÓSIDO CITOSINA ALTAS DOSIS	BR: 4 g RI: 5 g AR: 12 g	BR: 4 g RI: 5 g AR: 12 g
EPIADRIAMICINA	BR: - RI: 75 mg AR: -	BR: - RI: 50 mg AR: -
DEXAMETASONA	BR: - RI: 170 mg AR: 360-600 mg	BR: - RI: 150 mg AR: 360-600 mg
ETOPÓSIDO	BR: - RI: - AR: 500 mg	BR: - RI: - AR: 500 mg

**LAL:** leucemia aguda linfoblástica; **SHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica; **BR:** bajo riesgo; **RI:** riesgo intermedio; **AR:** alto riesgo.

La enfermedad residual mínima (ERM) se define por la presencia de células leucémicas que no se detectan utilizando las técnicas habituales de evaluación de la remisión (citología óptica). En nuestro centro la ERM se sigue mediante citometría de flujo en todos los pacientes.

En el Anexo 5 y 6 se establece la definición de grupo de riesgo del protocolo SHOP-99 y SHOP-2005, respectivamente.



## 8.3. PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN Y MONITORIZACIÓN DEL MTX

### 8.3.1. ADMINISTRACIÓN

Previamente a la administración de MTX se requieren las siguientes condiciones: hemograma y función renal normales para su edad. En relación con la función hepática, en el protocolo LAL/SHOP-99, se exigía que el aumento de transaminasas sea < 2 veces el valor normal y bilirrubina sérica inferior a 2 mg/dL; en el protocolo LAL/SHOP-2005 se requería transaminasas y bilirrubina en nivel < 3 de toxicidad. En ambos protocolos se indica que el pH urinario debe de ser alcalino.

Durante la administración del MTX se evitan fármacos que puedan interactuar con el MTX, como AINES, aspirina y sulfamidas.

Dosis: 3 g/m<sup>2</sup> (en el protocolo LAL/SHOP-99) y 5 g/m<sup>2</sup> (en el protocolo LAL/SHOP-2005), en dos esquemas de administración:

- En infusión endovenosa de 24 horas, de la siguiente forma:
  - En el protocolo LAL/SHOP-99: 0,5 g en 30 minutos y 2,5 g en 23 horas y 30 minutos (en bomba de infusión).
  - En el protocolo LAL/SHOP-2005: 0,5 g en 30 minutos y 4,5 g en 23 horas y 30 minutos (en bomba de infusión).
  
- En infusión continua endovenosa de 4 horas

En el protocolo LAL/SHOP-2005, en los pacientes con síndrome de Down y en aquellos homocigotos o dobles heterocigotos para mutaciones del gen de la MTHFR, así como en aquellos pacientes que presenten toxicidad grave atribuible al fármaco, se administra el MTX a dosis de 3 g/m<sup>2</sup>.

La dosis total de MTX administrada expresada en  $\text{g/m}^2$ , según protocolo y grupo de riesgo se exponen en la siguiente tabla (Tabla 6):

**Tabla 6. Dosis total de methotrexate ( $\text{g/m}^2$ ) según protocolo y grupo de riesgo (número de pacientes)**

	<b>Protocolo LAL/SHOP-99 (19)</b>	<b>Protocolo LAL/SHOP-2005 (26) **</b>
<b>Riesgo bajo</b>	9 (7)	9 (3) 15 (5)
<b>Riesgo intermedio</b>	15 (12)	12 (3) 15 (1) 16 (1) 20 (9)
<b>Riesgo alto</b>	18 (0)*	15 (0) 25 (0) 35 (4)

**LAL:** leucemia aguda linfoblástica; **SHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica.

\*Los pacientes del protocolo LAL/SHOP-99 de riesgo alto van a trasplante de progenitores hematopoyéticos

\*\*Dosis en función del estudio farmacogenético de la MTHFR (metileno tetrahidrofolato reductasa)

La hidratación y alcalinización urinaria se inicia desde 12 horas antes de la infusión del MTX y se mantiene hasta la finalización del tratamiento de rescate, se administra de forma continuada  $3\text{L/m}^2/\text{día}$  de una solución bicarbonatada, con el objetivo de mantener un pH en orina superior a 7.

Los niveles plasmáticos de MTX se determinan mediante inmunoensayo de fluorescencia polarizada, adaptado a un sistema TDx (Abbott Diagnostics) con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor. Desde el 30/01/2015, se emplea un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas, adaptado a un sistema ci16200 (Abbott Diagnostics) con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.

Utilizamos los siguientes criterios para considerar que el ritmo de eliminación es normal y que, por tanto, no existe riesgo aparente de toxicidad (válido tanto para la administración en 4 horas como en 24 horas):

- Semivida de eliminación de methotrexate en la primera fase de eliminación < 3,5 horas (se calcula a partir de las determinaciones de dos concentraciones plasmáticas durante la primera fase de eliminación).
- Concentración a las 36 horas post-inicio de la administración inferior a 3  $\mu\text{mol/L}$
- Concentración a las 42 horas post-inicio de la administración inferior a 1  $\mu\text{mol/L}$

---

### 8.3.2. MONITORIZACIÓN

**En el protocolo LAL/SHOP-99:** en la administración de MTX en 24 horas, se realizan extracciones para determinaciones plasmáticas del fármaco a las 2, 6 y 24 horas de finalizada la infusión. En la administración del MTX en 4 horas se realiza la extracción a las 2, 6 y 20 horas de finalizada la infusión.

**En el protocolo LAL/SHOP-2005:** se realizan extracciones para determinar niveles de MTX a las 2, 6 y 24 horas después de finalizada la infusión (tanto para infusión de 4 como de 24 horas).

Después, en ambos casos, se continúan efectuando determinaciones cada 6 horas, a fin de detectar lo más precozmente posible los niveles inferiores a 0,2  $\mu\text{mol/L}$  de MTX y evitar administraciones innecesarias de ácido folínico.

Se continúan controles de niveles de MTX y administración de ácido folínico hasta tener niveles de MTX por debajo de 0,2  $\mu\text{mol/L}$ .

En caso de presentar un tercer espacio (ascitis, derrame pleural...), se continúa la monitorización del MTX durante 24 horas más, después de haber alcanzado el nivel inferior a 0,2  $\mu\text{mol/L}$  de MTX, por si fuera necesario reanudar el ácido folínico.

Como rescate de toxicidad del MTX se administra ácido folínico de la siguiente manera:

- Si se administra en 24 horas:

A las 36 horas de iniciado el MTX, se inicia ácido folínico en dosis de 15 mg/m<sup>2</sup>/6 horas, continuando hasta que los niveles séricos de MTX sean inferiores a 0,2 µmol/L o por debajo de  $2 \times 10^{-7}$  M.

En caso de niveles tóxicos de MTX, se sigue el Nomograma de Bleyer para la modificación de la dosis de ácido folínico a administrar.

- Si se administra en 4 horas:

A las 24 horas de iniciado el MTX, se inicia ácido folínico en igual forma que en el anterior esquema.

#### ***Evaluación de la toxicidad del MTX.-***

Con las determinaciones a las 2 y 6 horas de finalizado el MTX, se calcula la semivida de eliminación inicial, que constituye uno de los parámetros de riesgo de toxicidad. La semivida se define como el tiempo necesario para que la concentración de un fármaco se reduzca a la mitad.

Se aconseja que:

- Si la vida media inicial es superior a 3,5 horas debe iniciarse el tratamiento de rescate con ácido folínico de inmediato.
- Si el paciente presenta a las 48 horas niveles de MTX superiores a 2 µmol/L o por encima de  $2 \times 10^{-6}$  M, debe continuarse la administración de ácido folínico, siguiendo el Nomograma de Bleyer<sup>19,38</sup>.

## 8.4. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

En todos los pacientes se hace el seguimiento clínico-analítico habitual desde el punto de vista hematológico. En el control 2 se incluyen datos analíticos más completos a nivel nefrológico.

Para analizar en esta tesis, tendremos en cuenta los controles analíticos efectuados al diagnóstico de la enfermedad (control 0), al final del tratamiento (control 1) y en el control de seguimiento (control 2). Al diagnóstico y al final del tratamiento analizaremos la función renal glomerular: creatinina sérica y FGe.

Los datos analíticos del control de seguimiento incluyen determinación en sangre de creatinina y cistatina C. En orina se determina creatinina y estudio de proteínas (albúmina, inmunoglobulina G, alfa-1-microglobulina).

La superficie corporal se determina utilizando la fórmula de Haycock<sup>117</sup>.

La media  $\pm$  DE del intervalo de tiempo entre el fin de tratamiento y el control 1 para los 45 pacientes fue de  $2,37 \pm 3,37$  meses (intervalo 0,00-19,30), con una mediana de 1,70 meses.

La media  $\pm$  DE del intervalo de tiempo entre el fin de tratamiento y el control 2 para los 45 pacientes fue de  $2,67 \pm 2,64$  años (intervalo 0,13-9,26), con una mediana de 1,65.

### 8.4.1. PROCEDIMIENTO DE MEDIDA DE MARCADORES ENDÓGENOS

El procedimiento de medida de la creatinina fue:

- Jaffe (picrato alcalino) cinético adaptado a un sistema Modular Analytics DPE (Roche Diagnostics), con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.
- Jaffe (picrato alcalino) cinético con trazabilidad a IDMS (Isotope Dilution Mass Spectroscopy) adaptado un sistema Architect ci16200, (Abbott Diagnostics), con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.

En el Anexo 7 se expresan los valores de referencia de creatinina sérica según el procedimiento de medida de nuestro laboratorio.

El procedimiento de medida de la cistatina C fue:

- Inmunonefelometría:
  - ⇒ Adaptado a un sistema BNProspec (Dade-Behring) con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.
  - ⇒ Adaptado a un sistema Immage800 (Beckman), con reactivos, calibradores y controles de New Scientific Company (NSC).
- Inmunoturbidimetría, adaptado a un sistema Architect ci16200 (Abbott Diagnostics), con calibrador trazable al material de referencia internacional (European Reference Material ERM-DA471/IFCC), y reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.
- El cambio de un procedimiento a otro se estableció el 27-02-12 (de nefelométrico a turbidimétrico).
- Los valores de referencia de cistatina C sérica de nuestro laboratorio se expresan en el Anexo 8.

---

#### **8.4.2. ECUACIONES DE ESTIMACIÓN DEL FG**

Teniendo en cuenta los cambios en los procedimientos de medida y calibración de la creatinina en el laboratorio a lo largo del tiempo, hemos optado por hacer la siguiente valoración para acercarnos con la máxima precisión posible a la verdadera función renal glomerular:

- Desde el año 1999 hasta el 31-12-08: aplicamos la ecuación de Schwartz 1976 en la cual el FGe = [talla (cm) \* k] / creatinina sérica (mg/dL)

El valor de K es de 0,55. Para los varones de 13-21 años el valor de K es de 0,70. La llamamos ecuación de Schwartz original<sup>91</sup>.

- A partir del año 2009 (01-01-09): aplicamos la ecuación de Schwartz 2009 en la cual el FGe = [talla (cm) \* 0,413] / creatinina sérica (mg/dL).  
El valor de K es 0,413 para todas las edades y sexo. La llamamos ecuación de Schwartz actualizada<sup>94</sup>.

Las características de la población y procedimiento de medida de laboratorio a partir de los cuales se generan ambas ecuaciones se expresa en el Anexo 9.

Además nos planteamos un estudio de comparación de métodos de medida de creatinina entre Jaffe cinético y enzimático.

Para ello, desde octubre del 2013 a abril del 2014, se seleccionaron, de forma prospectiva, muestras procedentes del servicio de pediatría en las que se solicitaba la medida de la creatinina por el método habitualmente empleado en el laboratorio (Jaffe cinético). Las muestras se congelaron hasta su posterior análisis por el método de determinación de creatinina enzimático.

En el momento de medir la creatinina con el método enzimático se midió nuevamente la creatinina por el método de Jaffe. Para establecer la correlación entre ambos métodos de medida de la creatinina se empleó este segundo valor de creatinina según Jaffe.

En total, se procesaron 337 muestras de individuos controles con edades comprendidas entre 1 y 25 años. Esta población no está afectada de enfermedad nefrourológica conocida ni recibe en el momento de la analítica fármacos potencialmente nefrotóxicos. Del total de muestras procesadas, un 36,7% se correspondían a mujeres mientras que el 63,3% restante fueron varones.

La distribución por edades se indica en la tabla siguiente (Tabla 7):

**Tabla 7. Distribución por edades de los controles con cuyas muestras se estableció la correlación de métodos.**

Edad (años)	N
1- ≤10	131
10- ≤ 13	33
13- ≤18	87
18- ≤22	45
21- ≤25	41

Edad (años)	N
1- ≤3	16
3- ≤5	18
5- ≤7	17
7-≤10	80

Las rectas de regresión entre ambos métodos y para dos grupos de edad diferenciados quedan definidas según las siguientes ecuaciones:

- Hasta ≤ 16 años (n: 208) :

$$r = 0,863$$

$$y = 1,068x - 0,0944$$

donde y= método enzimático, x= método de Jaffe

- De 16 años a ≤25 años (n: 129):

$$r = 0,925$$

$$y = 1,068x - 7,204$$

donde y= método enzimático, x= método de Jaffe

Así, hemos generado una nueva ecuación que hemos llamado HSP-09. Esta ecuación es equivalente a la de Schwartz 2009 pero en ella la creatinina se corresponde con una creatinina enzimática estimada (CEE) obtenida a través de la recta de regresión:

$$\text{FGe (HSP-09)} = \text{talla (cms)} \times 0,413 / \text{CEE en mg/dL}$$



- Hasta ≤ 16 años:

$$\text{FGe (HSP- 09)} = [\text{talla (cms)} \times 0,413] / [1,068 \text{ crea (mg/dL)} - 0,0944]$$

- De 16 años a ≤25 años:

$$\text{FGe (HSP- 09)} = [\text{talla (cms)} \times 0,413] / [1,068 \text{ crea (mg/dL)} - 7,204]$$

No utilizamos ecuaciones de estimación basadas en la cistatina C sérica dado que las ecuaciones publicadas basadas en cistatina C estandarizada son muy recientes y no están suficientemente validadas<sup>97,101,102</sup>.

#### 8.4.3. PROCEDIMIENTO DE MEDIDA DE PROTEÍNAS EN ORINA

En orina evaluamos la proteinuria glomerular pero también la tubular, en concreto se mide la alfa-1-microglobulina, como marcador sensible de daño tubular.

- Proteínas totales en orina:
  - ⇒ Cloruro de bencetonio, adaptado a un sistema Modular Analytics DPE, (Roche Diagnostics), con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.
  - ⇒ Cloruro de bencetonio, adaptado a un sistema Architect ci16200, (Abbott Diagnostics), con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.
- Albúmina en orina:
  - ⇒ Inmunoturbidimetría, adaptado a un sistema Modular Analytics DPE (Roche Diagnostics), con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.

- ⇒ Inmunoturbidimetría, adaptado a un sistema Architect ci16200 (Abbott Diagnostics), con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.
- Alfa-1-microglobulina en orina:
  - ⇒ Inmunonefelometría, adaptado a un sistema BNProspec (Dade- Behring), con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.
  - ⇒ Inmunonefelometría, adaptado a un sistema Image (Beckman), con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.
- Inmunoglobulina G en orina:
  - ⇒ Inmunonefelometría, adaptado a un sistema BNProspec (Dade- Behring), con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.
  - ⇒ Inmunonefelometría, adaptado a un sistema Image (Beckman), con reactivos, calibradores y controles del mismo proveedor.

En el Anexo 10 se expresan los valores de referencia de proteinuria según el procedimiento de medida de nuestro laboratorio.

Las guías KDIGO 2012 recomiendan que los laboratorios nos proporcionen el resultado de proteínas y albúmina en orina en forma de cociente (proteínas/creatinina y albúmina/creatinina) además de la concentración sola de proteínas y albúmina.

La albuminuria está determinada en ausencia de factores que puedan aumentarla circunstancialmente, como infecciones urinarias, ejercicio físico, fiebre o insuficiencia cardíaca.

#### 8.4.4. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

En el texto tenemos en cuenta las guías KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) y utilizamos los niveles de evidencia y grados de recomendación de dichas guías (Anexo 2) así como la clasificación pronóstica de ERC según categorías de FG y de albuminuria (Tabla 3)<sup>63</sup>.

### 8.5. ESTUDIO GENÉTICO

La extracción de ADN de linfocitos a partir de sangre periférica se realiza por el método de precipitación salina de Miller<sup>118</sup>.

Los polimorfismos funcionales del gen de la MTHFR (rs1801133 y rs 1801131) se genotiparon mediante discriminación alélica con sondas TaqMan<sup>®</sup>. Utiliza la actividad 5' nucleasa de la ADN polimerasa, dos *primers* específicos para amplificar la secuencia que contiene el polimorfismo en estudio y dos sondas de hidrólisis TaqMan<sup>®</sup> específicas de alelo. Cada una de las sondas tiene un *quencher* (aceptor de fluorescencia) en su extremo 3' y un fluorocromo (emisor de fluorescencia) en el 5', que es VIC para la sonda que identifica al alelo 1 y FAM para la sonda que identifica al alelo 2. La amplificación del fragmento de ADN se realiza mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) a tiempo real con el ABI PRISM 7000 *Sequence Detection System* (Applied Biosystems). Durante la fase de hibridación-extensión cada sonda se hibrida de forma específica al fragmento de ADN, la ADN polimerasa sintetiza la cadena complementaria y al llegar al punto en el que la sonda se ha hibridado la degrada, lo que provoca una emisión de fluorescencia debido a que el *quencher* ya no se encuentra en las proximidades del fluorocromo. La fluorescencia emitida se detecta mediante una cámara CCD (*charge-coupled device*). Las muestras y los ensayos TaqMan (Applied Biosystems) se procesaron siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Para la interpretación de los resultados obtenidos se utilizaron controles internos. Éstos son:

- 3 ADNs de los cuales se conoce su genotipo por secuenciación automática. El genotipo de los ADNs ha de ser: normal, heterocigoto y homocigoto mutado para el SNP de estudio.
- Un control negativo para descartar posibles contaminaciones. Éste consiste en utilizar agua estéril como muestra.

## **8.6. DEFINICIÓN DEL ESTUDIO**

El presente estudio es observacional, retrospectivo y prospectivo, descriptivo y analítico.

## **8.7. VARIABLES A ESTUDIO**

### **8.7.1. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE**

- Edad y sexo.
- Peso, talla e IMC al debut de la enfermedad, al final del tratamiento y en el seguimiento.
- Fecha del diagnóstico de la leucemia, del final de tratamiento y de los controles analíticos.

### **8.7.2. CARACTERÍSTICAS DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**

- Tipo de leucemia (estirpe pre-B, estirpe T y bifenotípica).
- Grupo de riesgo de leucemia aguda linfoblástica.
- Estudio farmacogenético.

### **8.7.3. EVOLUCIÓN Y RESULTADOS DE FUNCIÓN RENAL GLOMERULAR**

- Creatinina sérica y FGe al debut de la enfermedad, al final del tratamiento y en el seguimiento.
- Cistatina C sérica en el seguimiento.
- Proteinuria en el seguimiento.

## **8.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Inicialmente se procederá a la descripción de todas las variables, así para las variables de tipo categórico se facilitará el porcentaje y el número de casos. Para las variables cuantitativas, se facilitará el valor medio, con su desviación típica. Finalmente en caso de variables de tipo ordinal, o las cuantitativas con clara desviación de la normalidad, se facilitarán la mediana, el mínimo y el máximo.

Uno de los principales objetivos previstos en la presente investigación es estudiar la posible diferencia entre los dos grupos de pacientes según sea el protocolo aplicado sobre ellos. En este sentido los análisis a realizar, tanto en la situación de partida (valores basales) como a lo largo del estudio, se llevarán a cabo comparando dos grupos y por tanto la obtención de valores de significación será:

- En caso de variables categóricas, la descripción bivariante se llevará a cabo mediante tablas de contingencia y el test inferencial empleado será el chi-cuadrado, o el test exacto de Fisher, según sea el número de celdas implicado en el análisis.
- Para las variables cuantitativas se empleará el análisis de la varianza (ANOVA), facilitando el valor promedio y la correspondiente desviación típica de ambos grupos.
- En las variables ordinales, el test será el no paramétrico de Kruskal-Wallis, facilitando en este caso las medianas de cada grupo.

El nivel de significación empleado será el usual del 5% ( $\alpha = 0,05$ ), aproximación bilateral.

Todo el análisis se hará con el paquete estadístico IBM-SPSS (V22.0).

## 9. RESULTADOS

Exponemos seguidamente los resultados obtenidos en las diferentes fases de la enfermedad y en el seguimiento.

Básicamente analizamos la evolución de la creatinina sérica y FGe en función del protocolo (SHOP-99 y SHOP-2005).

En el caso de la creatinina sérica, exponemos, además, la evolución de la creatinina corregida por duración (intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el control 2), por grupo de riesgo y por dosis de MTX.

De la misma forma, en el caso del FGe, representamos el mismo corregido también por duración, por grupo de riesgo y por dosis de MTX.

### 9.1. EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

La edad media  $\pm$  DE es de  $6,29 \pm 4,37$  años (1,23-18,90).

El peso medio  $\pm$  DE es de  $24,88 \pm 14,40$  kg (11,00-63,00).

La talla media  $\pm$  DE es de  $117,64 \pm 25,42$  cm (82,00-169,00).

El IMC medio  $\pm$  DE es de  $16,62 \pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup> (12,59-24,32).

#### 9.1.1. RESULTADOS DE CREATININA SÉRICA

En los 45 pacientes, la media de creatinina sérica  $\pm$  DE en el control 0 fue de  $56 \pm 13$   $\mu$ mol/L; la mediana de 55  $\mu$ mol/L, con valores de creatinina mínima de 31 y máxima de 95  $\mu$ mol/L.

Tan sólo dos pacientes ( $2/45 = 4,4\%$ ) tuvieron una creatinina por encima de los valores de referencia para su edad: 60 y 71  $\mu$ mol/L (los valores de referencia para ambos son de 40-53  $\mu$ mol/L).

### 9.1.2. RESULTADOS DE FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO

En los 45 pacientes, la media de FGe  $\pm$  DE en el control 0 fue de  $108 \pm 27$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; la mediana de 104 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, con valores de FGe mínimo de 49 y máximo de 203 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Al debut de la enfermedad hay 5 pacientes menores de 2 años, con lo cual el total de pacientes para la clasificación KDIGO son 40.

En la siguiente tabla se representa el FGe según la clasificación KDIGO (Tabla 8):

**Tabla 8. Estadios de FGe según KDIGO 2012 al diagnóstico de la enfermedad (control 0)**

KDIGO			Protocolo LAL		Total
			SHOP-99	SHOP-2005	
FGe	G1	Número	15	18	33
		Porcentaje	83,3%	81,9%	82,5%
	G2	Número	3	3	6
		Porcentaje	16,7%	13,6%	15,0%
	G3a	Número	0	1	1
		Porcentaje	0,0%	4,5%	2,5%
<b>Total</b>		Número	18	22	40
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

**KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes; **LAL:** leucemia aguda linfoblástica; **SHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica; **FGe:** filtrado glomerular estimado.

Comparando la variable FGe según KDIGO constatamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos ( $p=0,904$ ).

Siete pacientes del total de 40, con edad superior a 2 años, presentan un FGe disminuido (Tabla 8).

En el grupo de cinco pacientes menores de 2 años, dos de ellos tenían un FGe inferior al de referencia para su edad: 71 y 78 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Por lo tanto, nueve pacientes del total de 45 (20%) presentaban afectación del FGe al diagnóstico, de los cuales tan sólo dos tenían valores de creatinina sérica por encima de los valores de referencia para su edad.



La población de niños con disminución de FGe al debut está constituida por 6 niñas y tres niños con una edad media  $\pm$  DE de  $5,56 \pm 5,76$  años (1,23-18,9) y de raza caucásica todos ellos; ocho pacientes están afectados de una leucemia aguda linfoblástica de estirpe B y un paciente de LAL de estirpe T. En cuanto al grupo de riesgo, 3 niños pertenecen al grupo de riesgo bajo y 6 niños al grupo de riesgo intermedio-alto.

En ningún caso se detectó anomalía significativa en la exploración por imagen a nivel renal. Tan solo en un paciente se observó en el TC abdominal una ectasia piélica bilateral que, por sí sola, no justifica una disminución del FGe.

Ninguno de estos pacientes estaba afecto de enfermedad nefrourológica previa ni recibía ningún fármaco que pueda disminuir el FG.

En relación con el paciente que tuvo un FG especialmente bajo al debut (FGe  $49 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) tampoco hay ningún dato especial a destacar.

## 9.2. RESULTADOS AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO

La edad media  $\pm$  DE es de  $8,50 \pm 4,33$  años (3,28-20,99).

El peso medio  $\pm$  DE es de  $32,90 \pm 15,65$  kg (13,60-70,00).

La talla media  $\pm$  DE es de  $129,14 \pm 21,25$  cm (97,50-168,00).

El IMC medio  $\pm$  DE es de  $18,53 \pm 3,42$  kg/m<sup>2</sup> (13,79-28,04).

### 9.2.1. RESULTADOS DE CREATININA SÉRICA

En los 45 pacientes, la media de creatinina sérica  $\pm$  DE en el control 1 fue de  $54 \pm 11$   $\mu$ mol/L; la mediana de 52  $\mu$ mol/L, con valores de creatinina mínima de 32 y máxima de 80  $\mu$ mol/L.

Tan sólo un paciente tuvo una creatinina por encima de los valores de referencia: 59  $\mu$ mol/L (valores de referencia 45-58  $\mu$ mol/L).

### 9.2.2. RESULTADOS DE FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO

En los 45 pacientes, la media de FGe  $\pm$  DE en el control 1 fue de  $120 \pm 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; la mediana de 109 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, con valores de FGe mínimo de 88 y máximo de 216 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En la siguiente tabla se representa el FGe según la clasificación KDIGO (Tabla 9):

Tabla 9. Estadios de FGe según KDIGO 2012 al final del tratamiento (control 1)

KDIGO			Protocolo LAL		Total
			SHOP-99	SHOP-2005	
FGe	G1	Número	18	25	43
		Porcentaje	94,7%	96,2%	95,6%
	G2	Número	1	1	2
		Porcentaje	5,3%	3,8%	4,4%
Total		Número	19	26	45
		Porcentaje	100%	100%	100%

**KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes; **LAL:** leucemia aguda linfoblástica; **SHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica; **FGe:** filtrado glomerular estimado.

Por lo tanto, dos pacientes del total de 45 (4,4%) presentaban afectación del FGe al finalizar el tratamiento, correspondiendo uno a cada protocolo.

Comparando la variable FGe según KDIGO constatamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos ( $p=0,822$ ).

Los 5 pacientes que al debut tenían menos de 2 años de edad y que al final del tratamiento son mayores a esta edad, tienen un FGe normal-elevado que es de 91, 97, 132, 190 y 216 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 9.3. RESULTADOS EN EL SEGUIMIENTO

La edad media  $\pm$  DE es de 10,96  $\pm$  4,91 años (3,67-21,51).

El peso medio  $\pm$  DE es de 41,50  $\pm$  16,88 kg (16,20-74,20).

La talla media  $\pm$  DE es de 142,94  $\pm$  23,07 cm (99,50-183,00).

El IMC medio  $\pm$  DE es de 19,32  $\pm$  3,17 kg/m<sup>2</sup> (15,00-26,90).

#### 9.3.1. RESULTADOS DE CREATININA SÉRICA

En los 45 pacientes, la media de creatinina sérica  $\pm$  DE en el control 2 fue de 60  $\pm$  13  $\mu$ mol/L; la mediana de 60  $\mu$ mol/L, con valores de creatinina mínima de 36 y máxima de 84  $\mu$ mol/L.

Todos los pacientes tienen una creatinina sérica dentro de los valores de referencia para su edad.

#### 9.3.2. RESULTADOS DEL FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO

En los 45 pacientes, la media de FGe  $\pm$  DE en el control 2 fue de 104  $\pm$  19 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; la mediana de 102 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, con valores de FGe mínimo de 67 y máximo de 175 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En la siguiente tabla se representa el FGe según la clasificación KDIGO (Tabla 10):

**Tabla 10. Estadios de FGe según KDIGO 2012 en el seguimiento (control 2)**

KDIGO			Protocolo LAL		Total
			SHOP-99	SHOP-2005	
FGe	G1	Número	16	19	35
		Porcentaje	84,2%	73,1%	77,8%
	G2	Número	3	7	10
		Porcentaje	15,8%	26,9%	22,2%
Total		Número	19	26	45
		Porcentaje	100%	100%	100%

**KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes; **LAL:** leucemia aguda linfoblástica; **SHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica; **FGe:** filtrado glomerular estimado.

Por lo tanto, diez pacientes del total de 45 (22,2%) presentaban afectación del FGe en el seguimiento, correspondiendo tres al protocolo SHOP-99 (representa un 15,8% de este grupo) y siete al protocolo SHOP-2005 (representa un 26,9% de este grupo).

Comparando la variable FGe según KDIGO constatamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos ( $p=0,380$ ).

La población de niños con disminución de FGe en el control 2 está constituida por cinco niñas y cinco niños con una edad media  $\pm$  DE de  $13,05 \pm 6,69$  años (3,82-21,51). Son de raza caucásica 9/10, siendo el otro niño de raza hispana. Seis pacientes están afectados de una leucemia aguda linfoblástica de estirpe B, tres pacientes de LAL estirpe T y un paciente de LAL bifenotípica. En cuanto al grupo de riesgo, 3 niños pertenecen al grupo de riesgo bajo y 7 niños al grupo de riesgo intermedio-alto. Tres pacientes recibieron el protocolo de tratamiento SHOP-99 y siete pacientes recibieron el protocolo SHOP-2005. Se modificó la dosis de MTX en 3/7 pacientes que recibieron el protocolo SHOP-2005. El motivo de la modificación fue por presentar polimorfismo de riesgo en el gen de la MTHFR. Una de las pacientes estaba afectada, además, de síndrome de Down.

Ninguno de estos pacientes estaba afectado de enfermedad nefrourológica ni recibía ningún fármaco que pueda disminuir el FG.

Todos ellos tienen una determinación de creatinina sérica dentro de los valores de referencia para su edad en el seguimiento.

Es importante resaltar que la media del FGe fue de  $84,21 \pm 6,89$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (67- 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), es decir que la disminución del FGe es francamente leve (Tabla 11).

Tabla 11. Evolución del FGe en los 10 pacientes que presentan disminución del FGe en el control 2

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
<b>FG CONTROL 0</b>	10	79	120	99,04	13,20
<b>FG CONTROL 1</b>	10	97	190	124,97	27,78
<b>FG CONTROL 2</b>	10	67	90	<b>84,21</b>	6,89

Los 5 pacientes que tenían al debut menos de 2 años de edad, presentan en el control de seguimiento un FGe normal-elevado: 84, 86, 98, 119, 174 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En el siguiente gráfico se representa la evolución del FGe de los 5 pacientes con edad menor a 2 años en el momento del diagnóstico de la enfermedad (Figura 5):

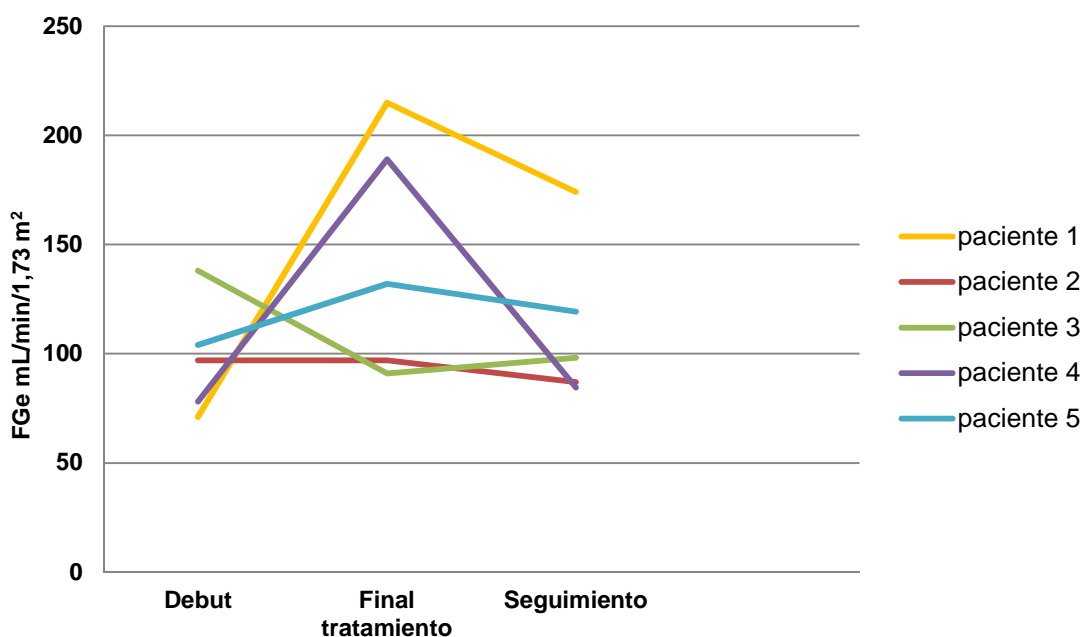


Figura 5. Evolución del FGe en menores de dos años de edad al diagnóstico

### 9.3.3. RESULTADOS DE CISTATINA C SÉRICA

En el control 2 disponemos de cistatina C sérica en todos los pacientes, simultáneamente con la creatinina sérica y el FGe (Tabla 12).

En los 45 pacientes, la media de cistatina C sérica  $\pm$  DE fue de  $0,70 \pm 0,13$  mg/L; con valores de cistatina C mínima de 0,44 y máxima de 0,99 mg/L.

Tabla 12. Valores de cistatina C sérica, creatinina sérica y FGe en el seguimiento

	Protocolo	N	Media	Desviación Estándar	p
<b>Cistatina C sérica</b>	SHOP-99	19	0,68	0,11	0,337
	SHOP-2005	26	0,72	0,14	
<b>Creatinina sérica</b>	SHOP-99	19	68	8,46	<b>&lt;0,001</b>
	SHOP-2005	26	54	13,10	
<b>FGe</b>	SHOP-99	19	107,9	18,73	0,271
	SHOP-2005	26	101,5	19,55	

**SHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica; **FGe:** filtrado glomerular estimado. Cistatina C sérica expresada en mg/L, creatinina sérica en  $\mu\text{mol/L}$  y FGe en  $\text{mL/min/1,73m}^2$

Las medias de la cistatina C en ambos grupos se sitúan dentro de los valores normales y son muy similares ( $p=0,337$ ).

En cambio, se constató una disminución de la creatinina sérica en el protocolo SHOP-2005 en relación con el SHOP-99 y este cambio fue estadísticamente significativo ( $p<0,001$ ).

Sin embargo, en relación con el FGe no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos ( $p=0,271$ ).

### 9.3.4. DESCRIPCIÓN DE LA PROTEINURIA

Tan sólo se detectó albuminuria discreta (expresada en mg/L y como cociente albúmina/creatinina en mg/mmol de creatinina) en 3 pacientes de 45 en el control

2 (6,6%). Son tres niñas que entran en una categoría A2 de la clasificación KDIGO y pertenecen al grupo de tratamiento del protocolo SHOP-99.

En el resto de pacientes, la eliminación urinaria de albúmina fue tan baja que incluso resultó ser inferior al límite de detección (<3,5 mg/mmol de creatinina).

En la siguiente tabla se expresa la proteinuria (glomerular y tubular) de estos 3 pacientes, su edad y FGe (Tabla 13):

**Tabla 13. Concentración de proteínas en orina en los 3 pacientes con proteinuria y FGe**

	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>	<b>Caso 3</b>
<b>Edad (años)</b>	12	13	13
<b>Proteínas (g/L)</b>	0,11	<b>0,18</b>	<b>0,20</b>
<b>Proteínas/creatinina mg/mmoL crea</b>	< 22,6	< 22,6	< 22,6
<b>Albúmina (mg/L)</b>	<b>41,6</b>	<b>53,7</b>	<b>82,6</b>
<b>Albúmina/creatinina mg/mmoL crea</b>	<b>5,50</b>	<b>6,50</b>	<b>8,80</b>
<b>Alfa-1-microglobulina mg/mmoL crea</b>	<1,8	<1,8	<1,8
<b>Inmunoglobulina G mg/mmoL crea</b>	<1,5	<1,5	<b>1,8</b>
<b>FGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	128	90	90

## 9.4. EVOLUCIÓN GLOBAL

### 9.4.1. RESULTADOS DE CREATININA SÉRICA

En la siguiente tabla se expresan los valores de creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) separadamente según protocolos (SHOP-99 y SHOP-2005) y globalmente en todos los pacientes (Tabla 14).

Tabla 14. Creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) en los 3 puntos del seguimiento

Protocolo		Creatinina 0	Creatinina 1	Creatinina 2
<b>SHOP-99</b>	Media	55	56	68
	Desviación estándar	10	8	8
	Mediana	55	57	67
	Mínimo	34	43	55
	Máximo	77	78	84
	N	19	19	19
<b>SHOP-2005</b>	Media	57	52	54
	Desviación estándar	14	13	13
	Mediana	54	51	53
	Mínimo	31	32	36
	Máximo	95	80	84
	N	26	26	26
<b>Total</b>	Media	56	54	60
	Desviación estándar	13	11	13
	Mediana	55	52	60
	Mínimo	31	32	36
	Máximo	95	80	84
	N	45	45	45

Creatinina 0: creatinina sérica al diagnóstico

Creatinina 1: creatinina sérica al final del tratamiento

Creatinina 2: creatinina sérica en el seguimiento



#### 9.4.1.1. EVOLUCIÓN DE LA CREATININA SÉRICA

En las siguientes gráficas se representa la evolución de la creatinina sérica expresada en  $\mu\text{mol/L}$  (Figura 6) y diferenciándose según protocolos (Figura 7).

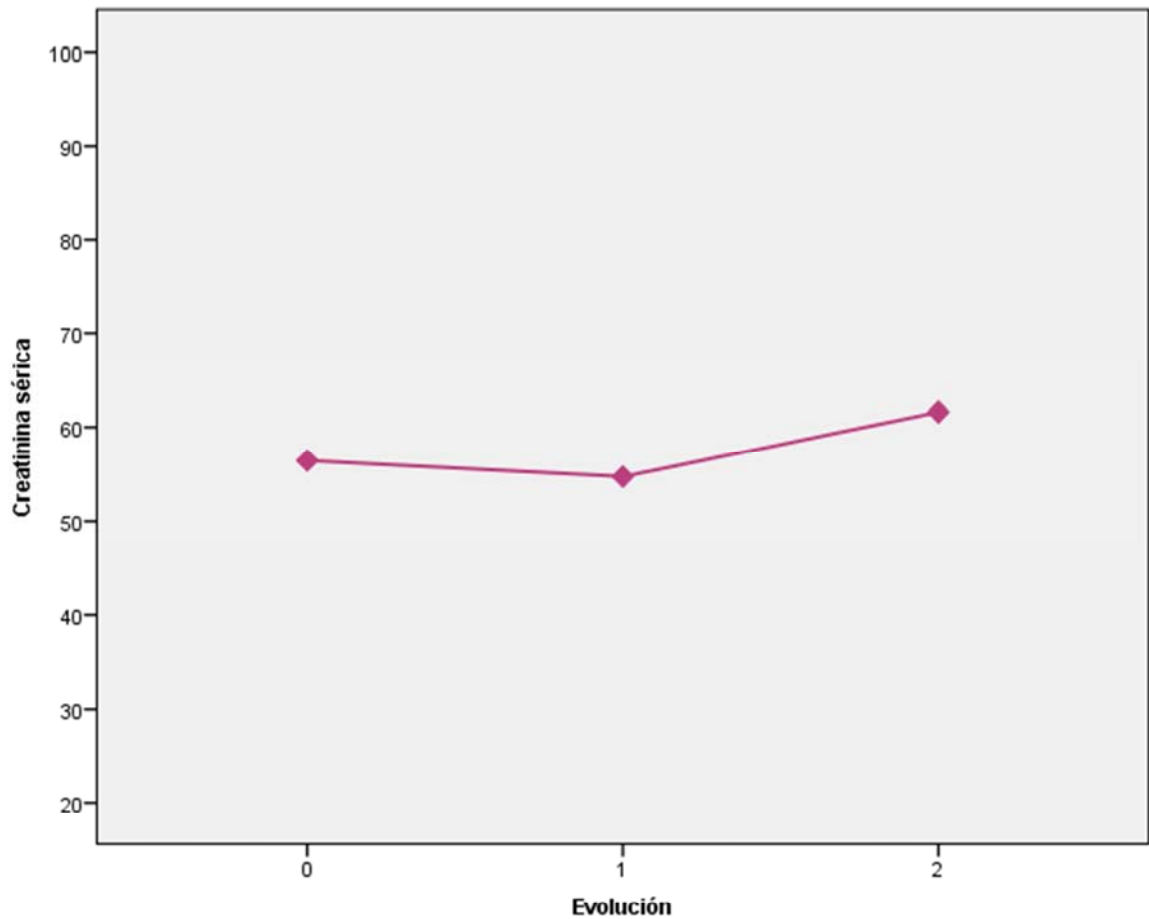


Figura 6. Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) en la totalidad de los pacientes

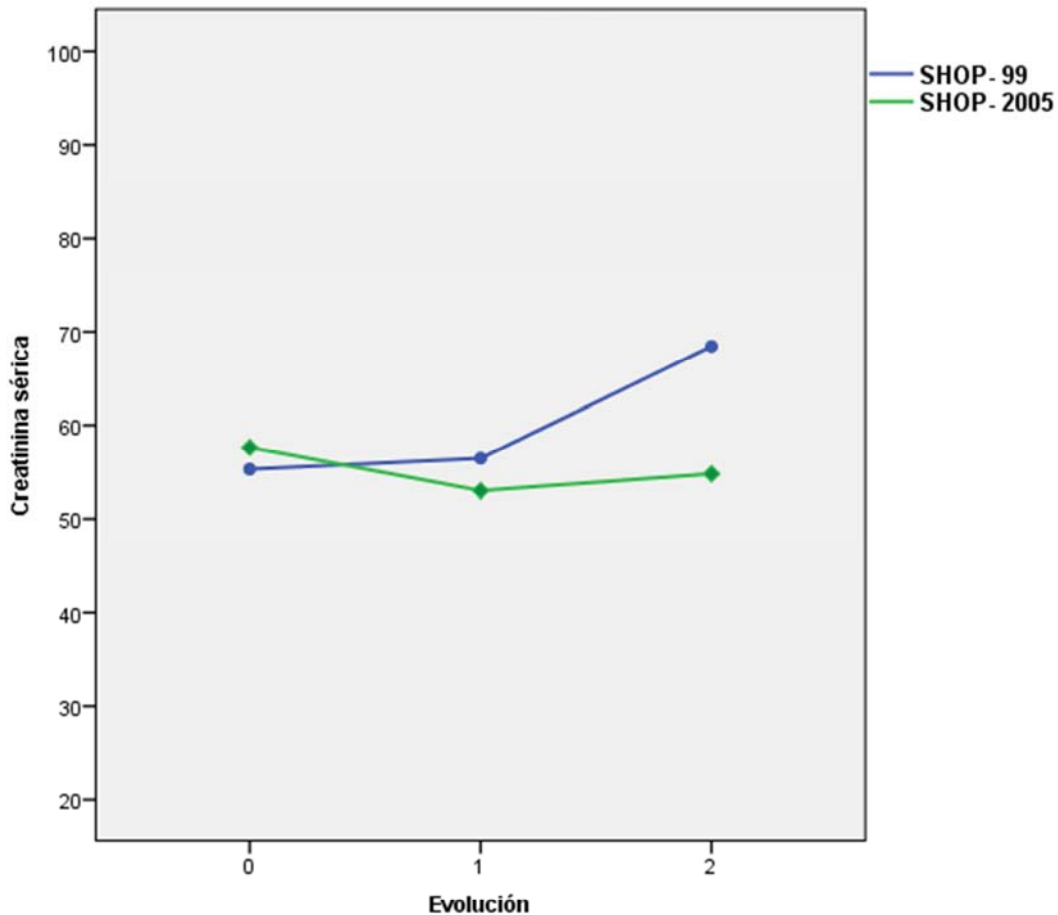


Figura 7. Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) según protocolo.

- ✓ Globalmente, la creatinina sérica se modifica con el tiempo, de forma estadísticamente significativa, independientemente del tipo de protocolo ( $p < 0,001$ ).
- ✓ No hay diferencias estadísticamente significativas en el promedio de creatinina sérica entre los dos protocolos ( $p = 0,142$ ).
- ✓ La evolución de la creatinina sérica es diferente de forma estadísticamente significativa en función del protocolo ( $p < 0,001$ ).

#### 9.4.1.2. EVOLUCIÓN DE LA CREATININA SÉRICA CORREGIDA POR DURACIÓN

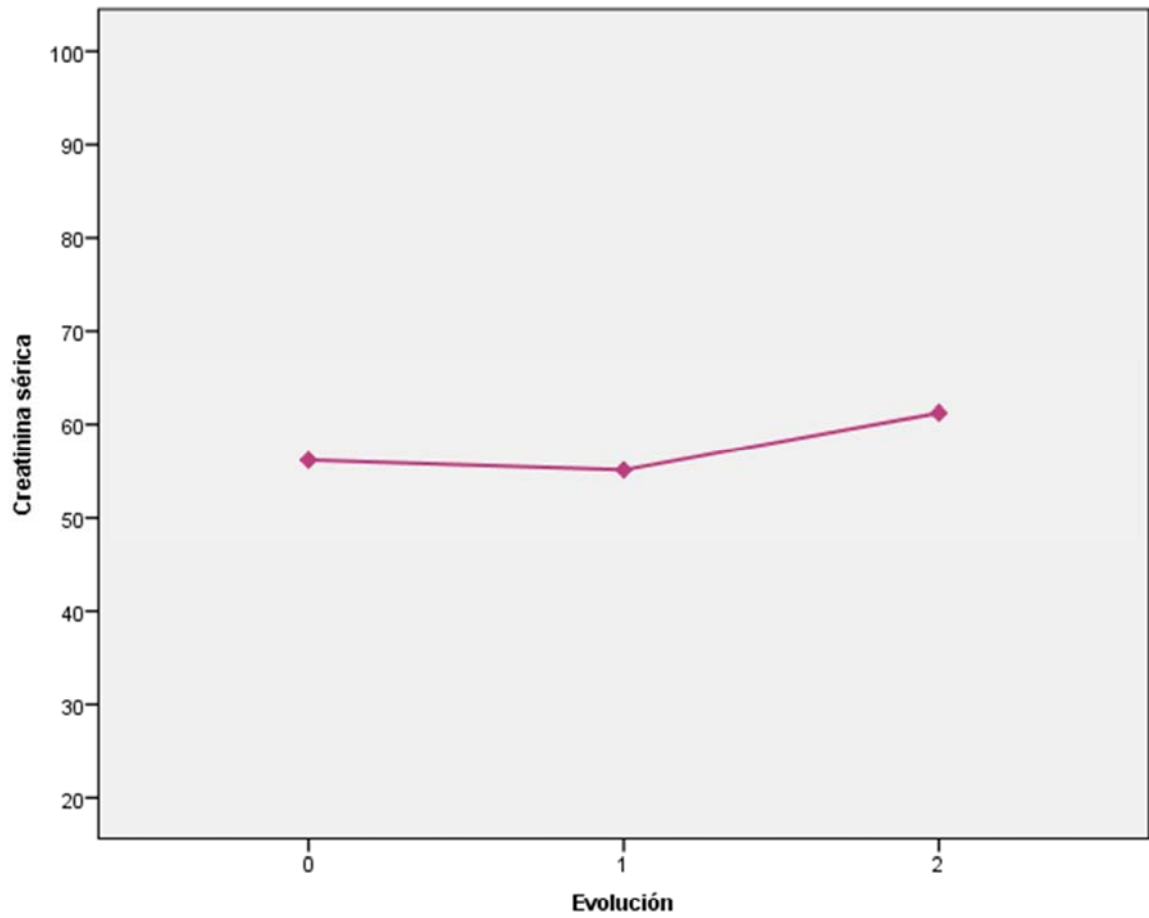
Hemos definido duración como el intervalo de tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad (control 0) hasta el control de seguimiento (control 2).

La producción de creatinina es proporcional a la masa muscular, lo que explica las diferencias en su concentración sérica en función de la edad, el sexo, el grupo racial y el estado nutricional. La edad de los pacientes es muy variable en los diferentes controles de creatinina y el intervalo de tiempo que transcurre desde el diagnóstico al control 2 también lo es. Por ello nos parece adecuado representar la evolución de la creatinina corregida por duración.

La media  $\pm$  DE del intervalo de tiempo entre el debut y el control 1 para el protocolo SHOP-99 fue de  $2,24 \pm 0,41$  años y para el SHOP-2005 fue de  $2,18 \pm 0,13$  años. No hay diferencias estadísticamente significativas en este intervalo entre ambos protocolos ( $p=0,565$ ).

La media  $\pm$  DE del intervalo de tiempo entre el debut y el control 2 para el protocolo SHOP-99 fue de  $7,17 \pm 2,26$  años y para el SHOP-2005 fue de  $2,87 \pm 0,71$  años. Existen diferencias significativas en este intervalo entre ambos protocolos ( $p<0,001$ ).

En las siguientes gráficas se representa la evolución de la creatinina sérica, expresada en  $\mu\text{mol/L}$  y corregida por la duración, en los 45 pacientes en los tres puntos del seguimiento (Figura 8) y separadamente según protocolo (Figura 9).



**Figura 8. Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) corregida por duración, en la totalidad de los pacientes**

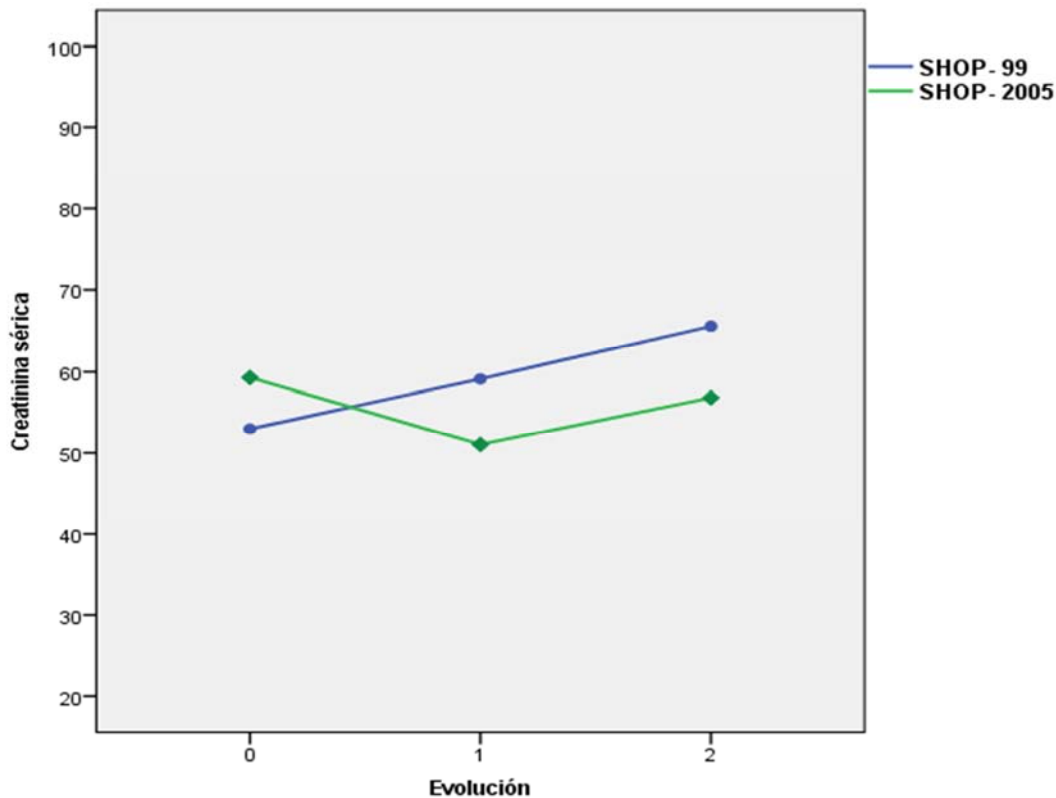


Figura 9. Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) corregida por duración, según protocolo

- ✓ Globalmente, la creatinina sérica no se modifica con el tiempo de forma estadísticamente significativa ( $p=0,189$ ).
- ✓ No hay diferencias estadísticamente significativas en el promedio de creatinina sérica en función del protocolo ( $p=0,539$ ).
- ✓ La evolución de la creatinina sérica es diferente de forma estadísticamente significativa en función del protocolo ( $p=0,004$ ).

En el análisis de la creatinina sérica, se constata que el factor más importante es la interacción entre evolución (3 tiempos) y tipo de protocolo. La significación de dicha interacción aparece en el análisis sencillo (que incluye solo estos dos factores: evolución y protocolo) y sigue siendo significativo corregido por duración.

### 9.4.1.3. EVOLUCIÓN DE LA CREATININA SÉRICA SEGÚN GRUPO DE RIESGO

De los 45 niños incluidos en el estudio, 15 corresponden a un riesgo bajo y los 30 pacientes restantes a un riesgo intermedio-alto.

En la siguiente gráfica se representa la evolución de la creatinina sérica, expresada en  $\mu\text{mol/L}$ , según grupo de riesgo (Figura 10)

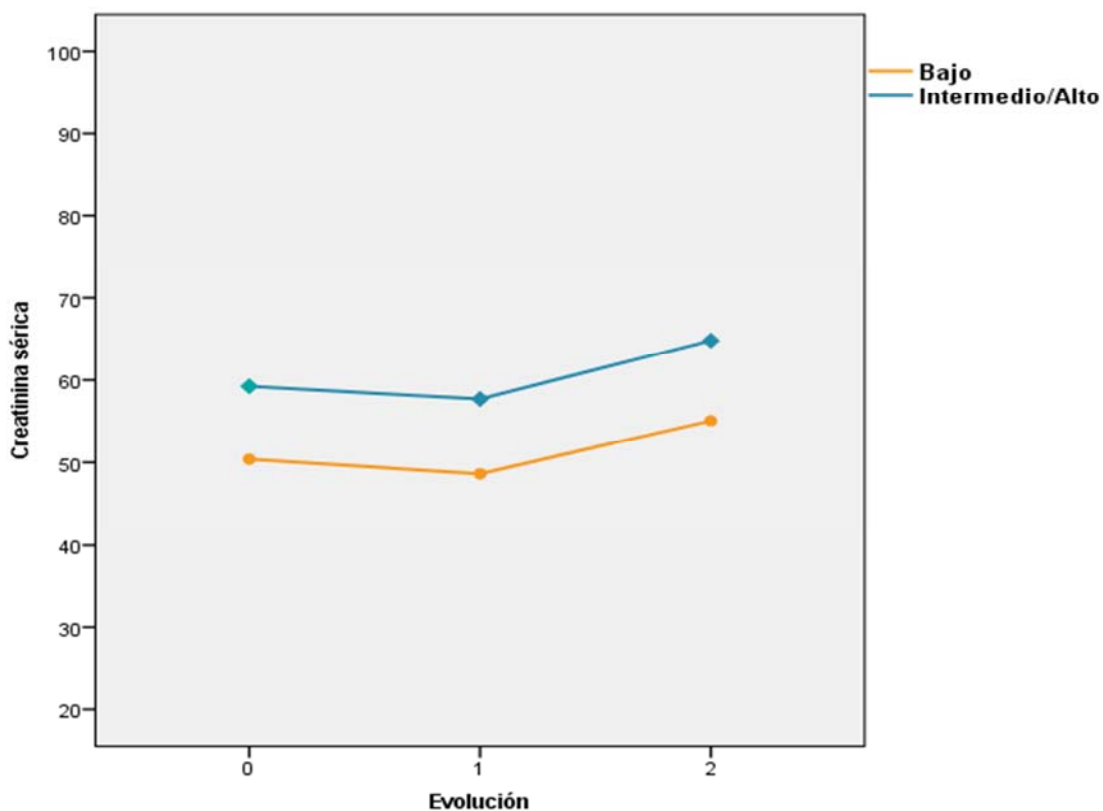


Figura 10. Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) según grupo de riesgo

- ✓ La evolución de la creatinina no cambia en función del grupo de riesgo de forma estadísticamente significativa ( $p=0,923$ ).
- ✓ Existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de creatinina entre ambos grupos de riesgo ( $p=0,005$ ).

#### 9.4.1.4. EVOLUCIÓN DE LA CREATININA SERICA SEGÚN DOSIS DE MTX

Establecemos 3 grupos de pacientes en función de la dosis total de MTX ( $\text{g}/\text{m}^2$ ): 13 pacientes recibieron dosis inferiores a  $15 \text{ g}/\text{m}^2$ , 18 pacientes recibieron dosis iguales a  $15 \text{ g}/\text{m}^2$  y 14 pacientes recibieron dosis superiores a  $15 \text{ g}/\text{m}^2$ .

En la siguiente gráfica se representa la evolución de la creatinina sérica, expresada en  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , según la dosis de MTX recibida, expresada en  $\text{g}/\text{m}^2$  (Figura 11).

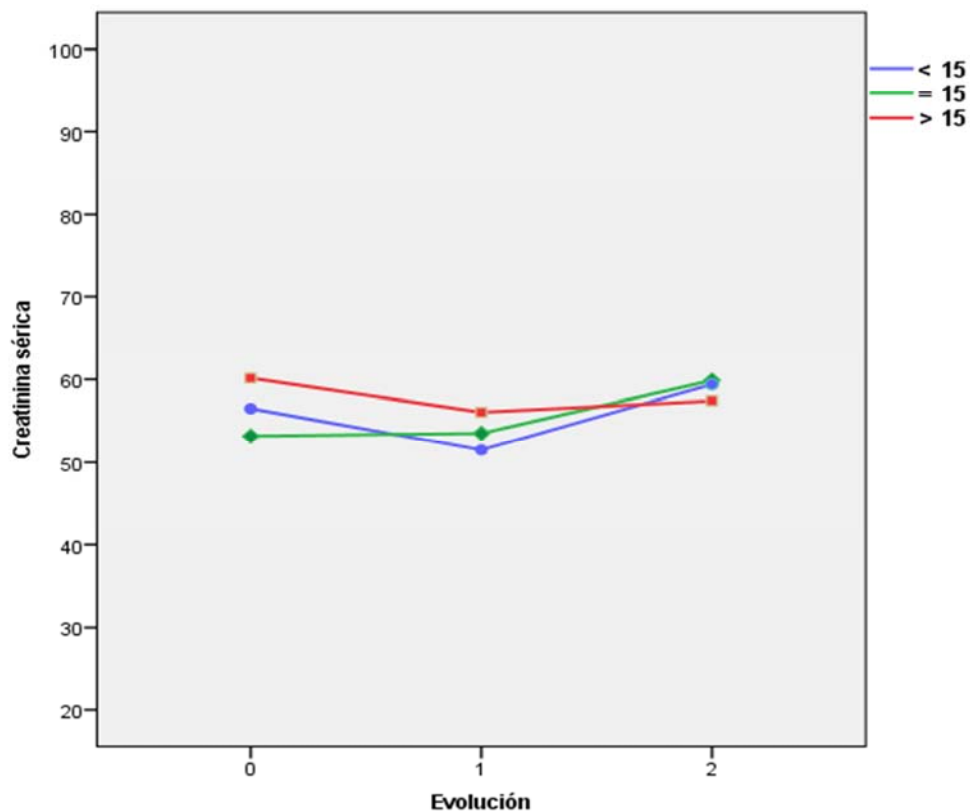


Figura 11. Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) según dosis total de MTX ( $\text{g}/\text{m}^2$ )

- ✓ La evolución de la creatinina no cambia de forma estadísticamente significativa en función de la dosis de MTX ( $p=0,594$ ).
- ✓ No existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de creatinina en función de la dosis de MTX ( $p=0,386$ ).

## 9.4.2. RESULTADOS DE FILTRADO GLOMERULAR

En la siguiente tabla se expresan los valores de FGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) separadamente según protocolos (SHOP-99 y SHOP-2005) y globalmente para todos los pacientes (Tabla 15).

Tabla 15. FGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) en los 3 puntos del seguimiento

Protocolo		FGe 0	FGe 1	FGe 2
<b>SHOP-99</b>	Media	104,30	119,17	107,89
	Desviación estándar	16,84	28,84	18,72
	Mediana	104,72	112,20	106,33
	Mínimo	74	88	82
	Máximo	148	213	155
	N	19	19	19
<b>SHOP-2005</b>	Media	111,74	121,35	101,46
	Desviación estándar	32,80	31,95	19,44
	Mediana	101,86	109,46	101,42
	Mínimo	49	88	67
	Máximo	203	216	175
	N	26	26	26
<b>Total</b>	Media	108,60	120,43	104,17
	Desviación estándar	27,22	30,35	19,26
	Mediana	103,87	109,53	102,57
	Mínimo	49	88	67
	Máximo	203	216	175
	N	45	45	45

FGe 0: filtrado glomerular estimado al diagnóstico

FGe 1: filtrado glomerular estimado al final del tratamiento

FGe 2: filtrado glomerular estimado en el seguimiento



#### 9.4.2.1. EVOLUCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

En las siguientes gráficas se representa la evolución del FGe (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) en los 45 pacientes en los tres puntos del seguimiento (Figura 12) y separadamente según protocolo (Figura 13).

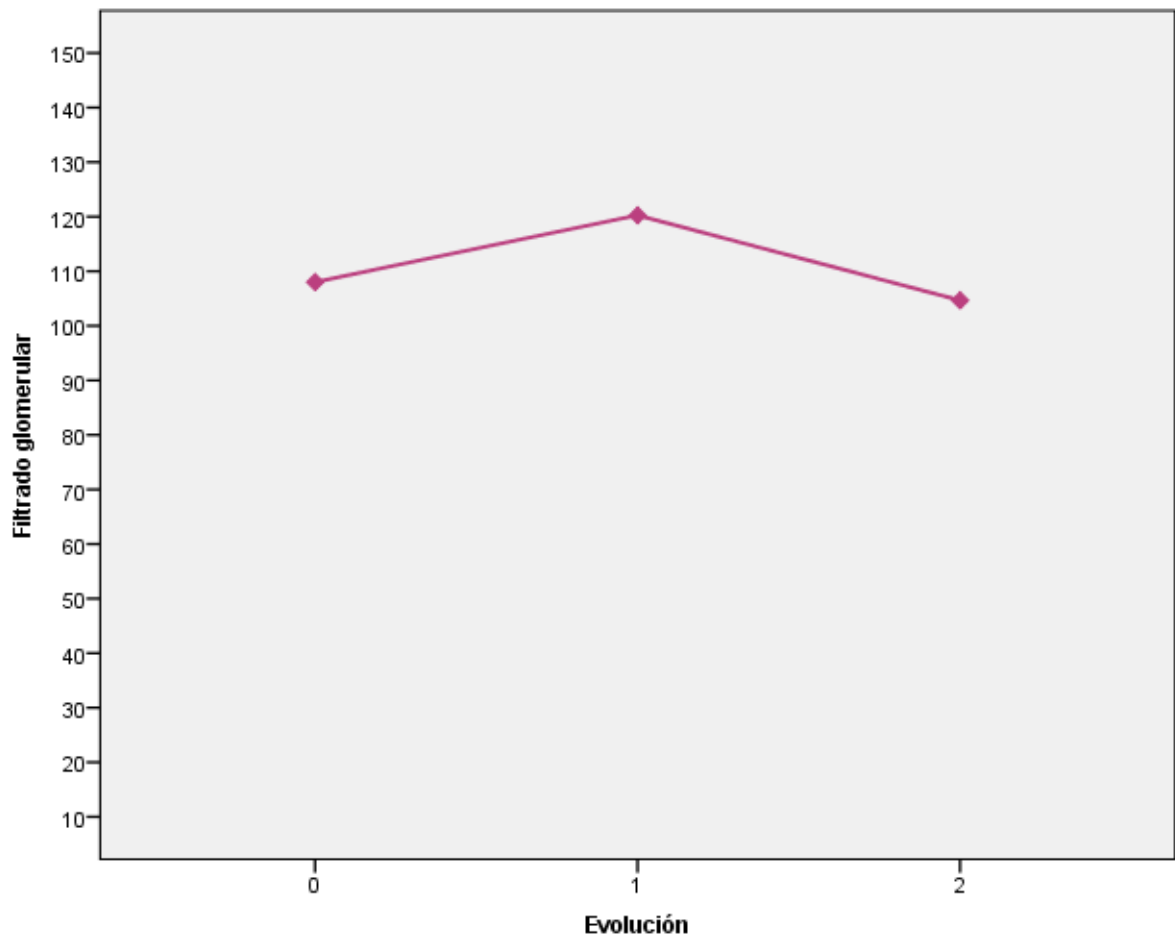


Figura 12. Evolución del FGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) en la totalidad de los pacientes

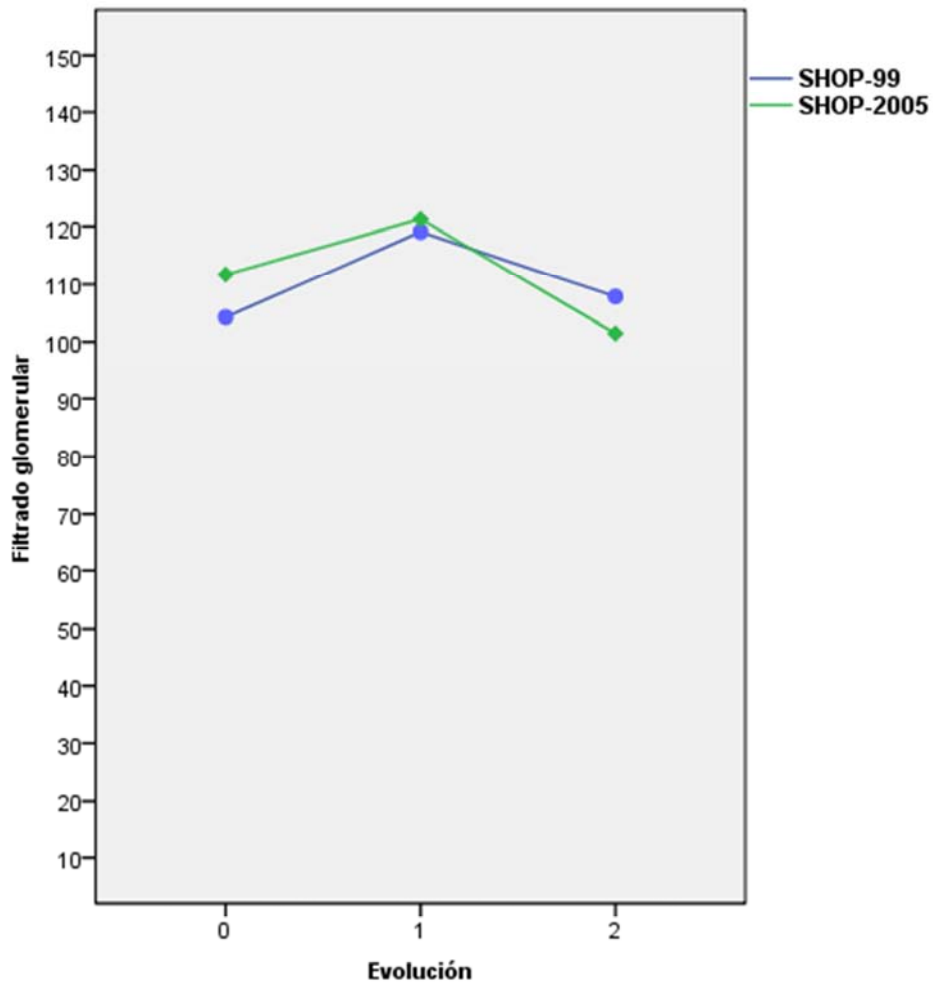


Figura 13. Evolución del FGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) según protocolo

- ✓ Globalmente, el FGe se modifica con el tiempo de forma estadísticamente significativa ( $p=0,02$ )
- ✓ No hay diferencias estadísticamente significativas en el promedio de FGe en función del protocolo ( $p=0,824$ )
- ✓ La evolución del FG no es diferente, de forma estadísticamente significativa, en función del protocolo ( $p=0,422$ )

#### 9.4.2.2. EVOLUCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR CORREGIDO POR DURACIÓN

En las siguientes gráficas se representa la evolución del FGe (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) corregido por duración en los 45 pacientes en los tres puntos del seguimiento (Figura 14) y separadamente según protocolo (Figura 15).

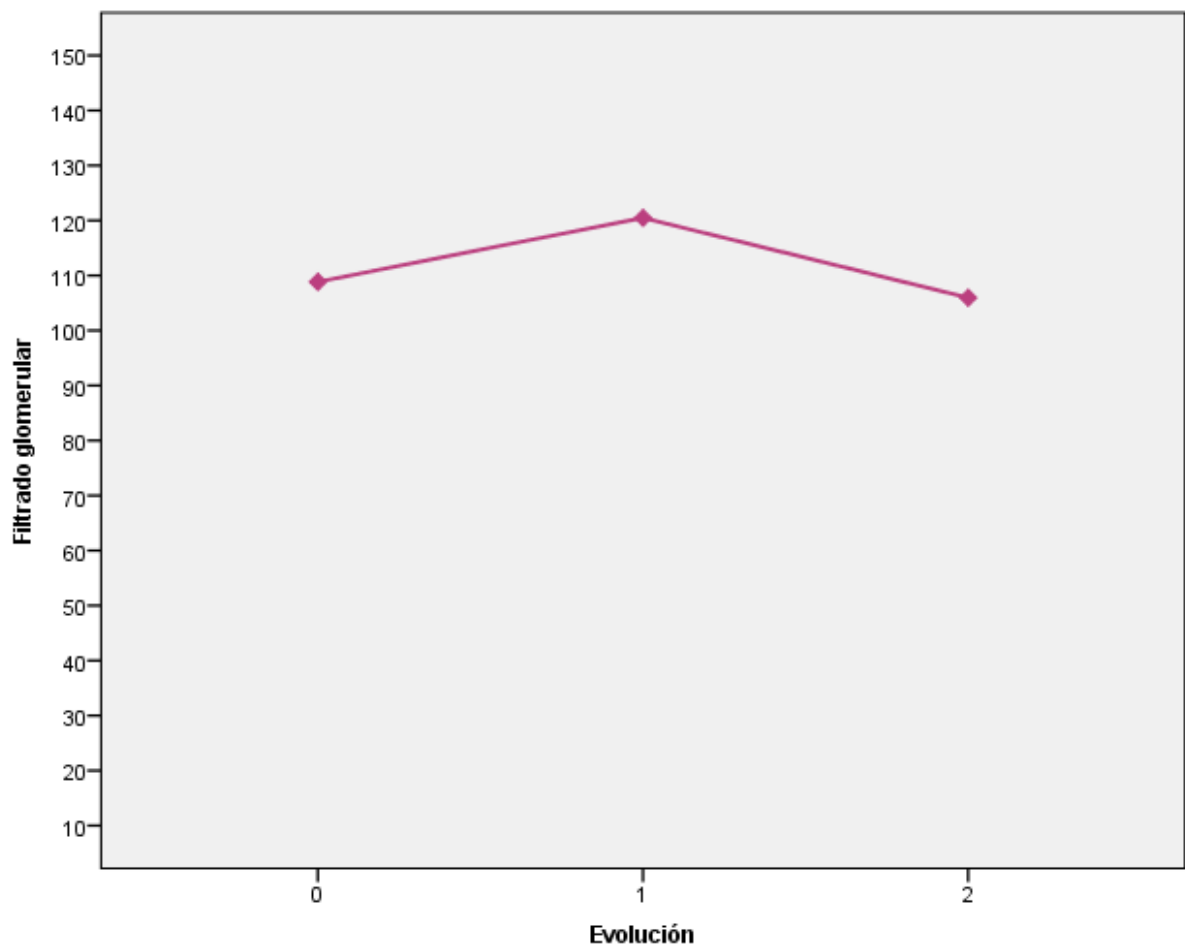


Figura 14. Evolución del FGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) corregido por duración, en la totalidad de los pacientes

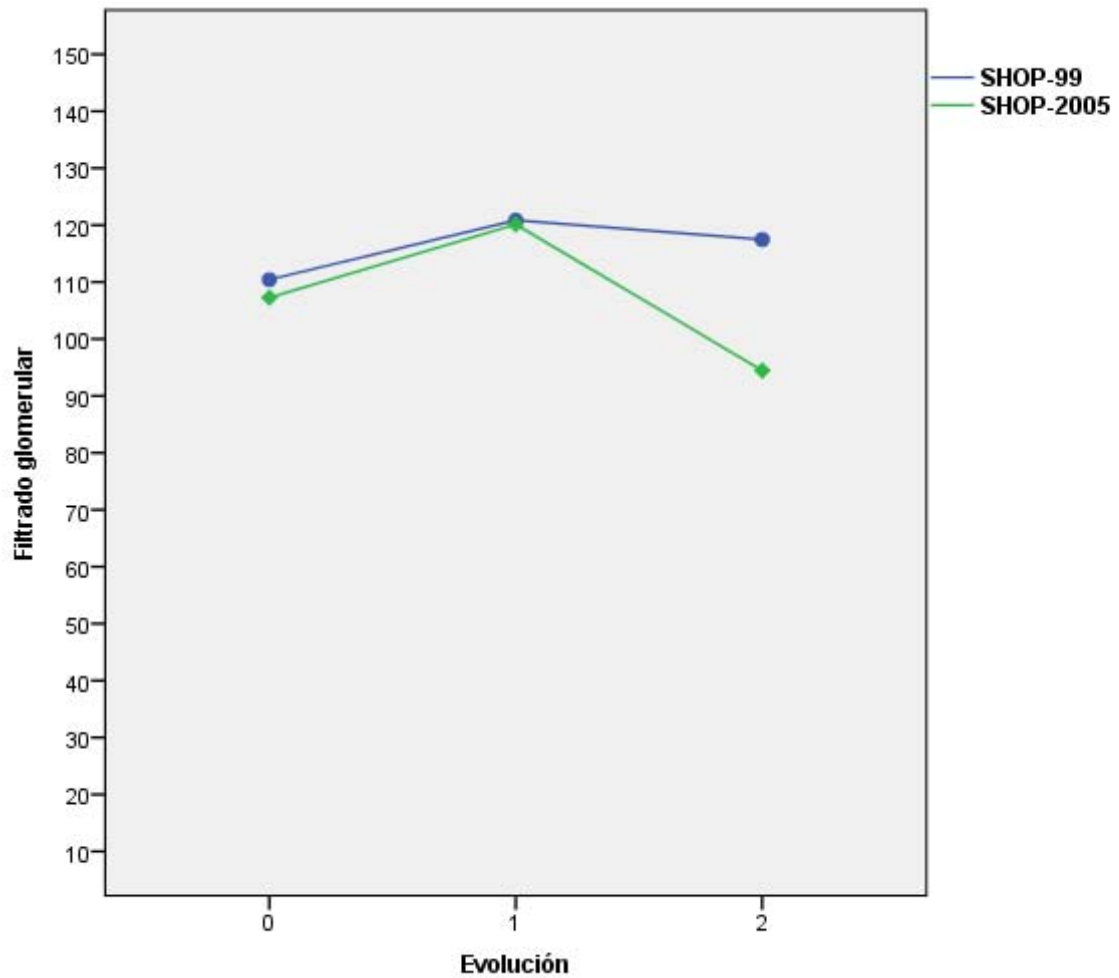


Figura 15. Evolución del FGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) corregido por duración, según protocolo

- ✓ Globalmente, el FGe no se modifica con el tiempo de forma estadísticamente significativa (p=0,959).
- ✓ No hay diferencias estadísticamente significativas en el promedio de FGe en función del protocolo (p=0,270).
- ✓ La evolución del FGe no es diferente de forma estadísticamente significativa en función del protocolo (p=0,412).

### 9.4.2.3. EVOLUCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR CORREGIDO POR RIESGO

De los 45 niños incluidos en el estudio, 15 corresponden a un riesgo bajo y los 30 pacientes restantes a un riesgo intermedio-alto.

En la siguiente gráfica se representa la evolución del FGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) en función del grupo de riesgo (Figura 16).

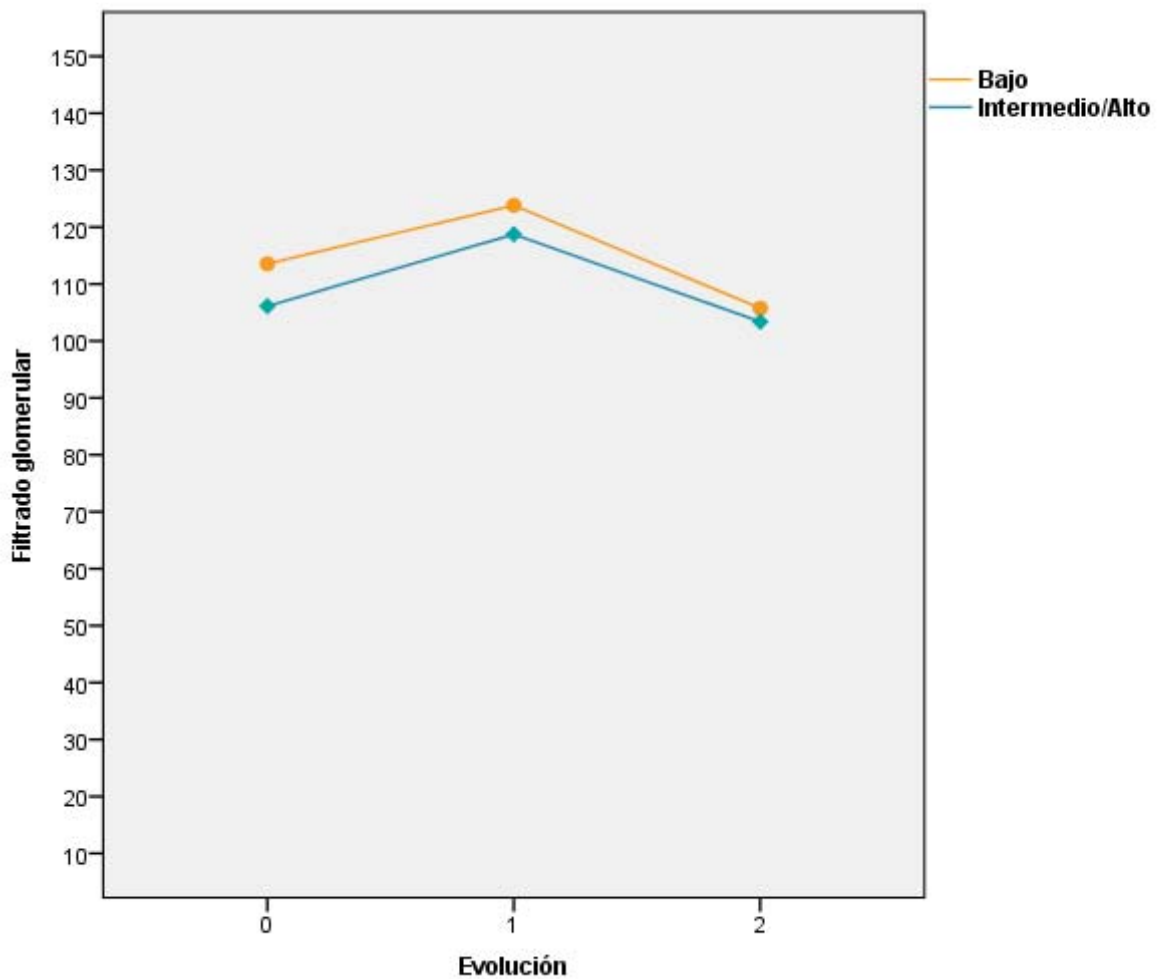


Figura 16. Evolución del FGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>) corregido por grupo de riesgo

- ✓ La evolución del FGe no es estadísticamente diferente en función del grupo de riesgo ( $p=0,874$ ) y tampoco hay diferencias en el promedio de FGe entre ambos grupos ( $p=0,320$ ).

#### 9.4.2.4. EVOLUCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR CORREGIDO POR DOSIS DE MTX

Establecemos 3 grupos de pacientes en función de la dosis total de MTX ( $\text{g/m}^2$ ): 13 pacientes recibieron dosis inferiores a  $15 \text{ g/m}^2$ , 18 pacientes recibieron dosis iguales a  $15 \text{ g/m}^2$  y 14 pacientes recibieron dosis superiores a  $15 \text{ g/m}^2$ .

En la siguiente gráfica se representa la evolución del FGe ( $\text{mL/min/1,73m}^2$ ), según la dosis de MTX recibida, expresada en  $\text{g/m}^2$  (Figura 17)

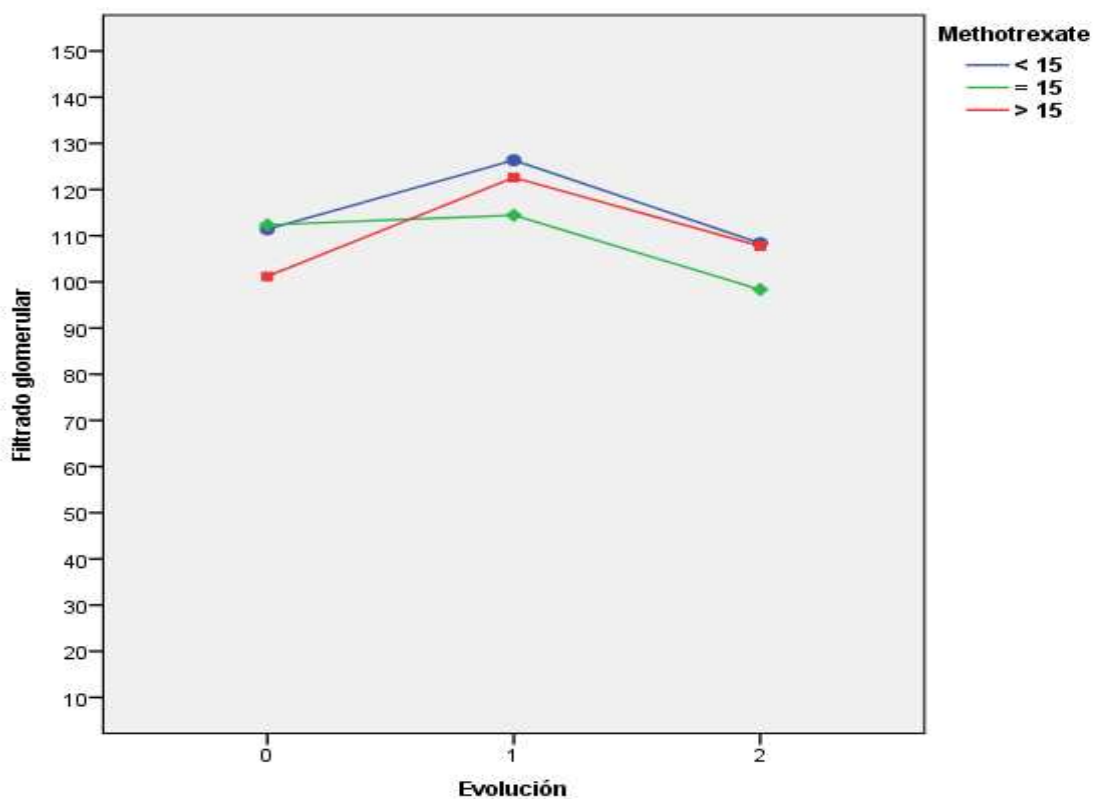


Figura 17. Evolución del FGe ( $\text{mL/min/1,73m}^2$ ) corregido por dosis total de MTX ( $\text{g/m}^2$ )

- ✓ La evolución del FGe no muestra diferencias significativas en función de la dosis de MTX ( $p=0,490$ ), ni tampoco en el promedio de FGe entre los tres grupos ( $p=0,474$ ).

### 9.4.3. COMPARACIÓN ENTRE ECUACIÓN DE SCHWARTZ 2009 Y ECUACIÓN HSP-09

Hemos establecido una comparación de métodos entre la ecuación de Schwartz 2009 y la ecuación de HSP-09 generada a partir de una recta de regresión (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados FGe según ecuaciones Schwartz 2009 y HSP-09

Filtrado	Media	Error estándar	Intervalo confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Schwartz 2009	106,70	3,48	99,27	114,13
HSP-09	99,94	3,32	92,86	107,03

Con la ecuación de Schwartz 2009 se asiste a una sobreestimación del FGe del 6,8%.

En la siguiente gráfica se representa la evolución del FGe según ambas ecuaciones (Figura 18).

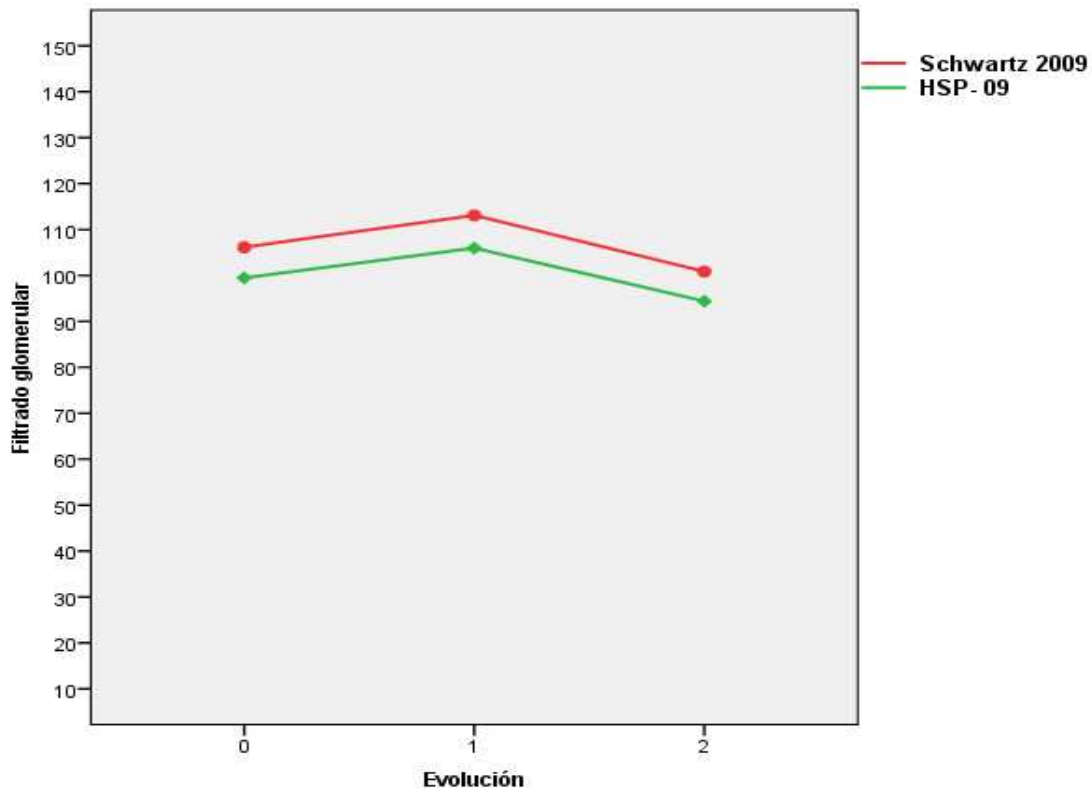


Figura 18. Evolución del FGe según ecuación Schwartz 2009 y HSP-09 (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

- ✓ No hay diferencias estadísticamente significativas entre las dos ecuaciones en cuanto a la evolución del FGe ( $p=0,326$ ). La evolución es muy similar.
- ✓ Se constatan diferencias estadísticamente significativas entre ambas ecuaciones en cuanto al promedio de FGe ( $p<0,001$ ).

Teniendo en cuenta esta información, los resultados de FGe (mediante ecuación de HSP-09) en el control de seguimiento serían los siguientes (Tabla 17):

**Tabla 17. Estadios de FGe (ecuación HSP-09) en el seguimiento según KDIGO 2012**

KDIGO			Protocolo LAL		Total
			SHOP-99	SHOP-2005	
FGe	G1	Número	12	16	28
		Porcentaje	63,2%	61,5%	62,2%
	G2	Número	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>17</b>
		Porcentaje	36,8%	38,5%	37,8%
Total		Número	19	26	45
		Porcentaje	100%	100%	100%

**KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes; **LAL:** leucemia aguda linfoblástica;  
**SHOP:** Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica; **FGe:** filtrado glomerular estimado.

- ✓ Por lo tanto, 17 pacientes del total de 45 (37,8%) presentaban afectación del FGe en el seguimiento, correspondiendo siete al protocolo SHOP-99 (representa un 36,8% de este grupo) y diez al protocolo SHOP-2005 (representa un 38,5% de este grupo).
- ✓ Comparando la variable FGe según KDIGO constatamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos ( $p=0,581$ ).



#### 9.4.4. RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA FARMACOGENÉTICA

Se efectuó estudio farmacogenético a los 26 pacientes incluidos en el protocolo SHOP-2005. Se establecieron dos grupos según polimorfismos en el gen de la MTHFR: homocigoto o doble heterocigoto (15 pacientes) y heterocigoto o ausencia de polimorfismo (11 pacientes).

En el primer grupo correspondería disminuir la dosis de MTX de 5 a 3 g/m<sup>2</sup>.

Se efectuó dicho cambio en 7 pacientes.

No hay diferencias estadísticamente significativas en la evolución del FGe en función de dicha modificación ( $p=0,439$ ) ni tampoco en el promedio de FGe entre ambos grupos ( $p=0,094$ ).

#### 9.5. OTROS ASPECTOS A DESTACAR

- ⇒ No se observó retraso en la eliminación del MTX, de tal forma que ninguno de nuestros pacientes necesitó la administración de carboxipeptidasa G2 ni ninguna técnica de depuración extra-renal por este motivo.
- ⇒ Ningún paciente presentó cistitis hemorrágica, después de la administración de ciclofosfamida.
- ⇒ Destacamos la presencia de leucoencefalopatía en una paciente que resumimos brevemente:

Se trataba de una niña de 13 años de edad, diagnosticada en julio del 2007 de LAL de estirpe B y riesgo intermedio y que recibió el protocolo LAL/SHOP-2005. La ecografía renal inicial no mostró datos sugestivos de infiltración leucémica y el FGe al debut fue de 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Durante la fase de consolidación, una semana después de la tercera dosis de MTX de 5 g/m<sup>2</sup>, presentó alteración neurológica con clínica y radiología compatibles con leucoencefalopatía (Figura 19), que se atribuyó al tratamiento con altas dosis

de methotrexate si bien la curva de eliminación del fármaco fue correcta. Se suspendió la última dosis de MTX a altas dosis. El estudio de trombofilia y la determinación de homocisteína sérica fueron normales. El cuadro clínico fue transitorio, con restablecimiento completo y sin secuelas neurológicas, con normalización de neuroimagen. No se detectaron polimorfismos de riesgo en la MTHFR ni tampoco en SHMT1. La paciente sigue en remisión en la actualidad.

La función renal glomerular del paciente, a lo largo de todo el seguimiento, ha sido correcta: el FGe al debut fue de 120 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, al final del tratamiento de LAL fue de 106 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y en el último control (a los 2 años y 10 meses del debut) fue de 109 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. En este momento, la cistatina C sérica fue de 0,60 mg/L y no presentó proteinuria patológica. Sigue en remisión completa.

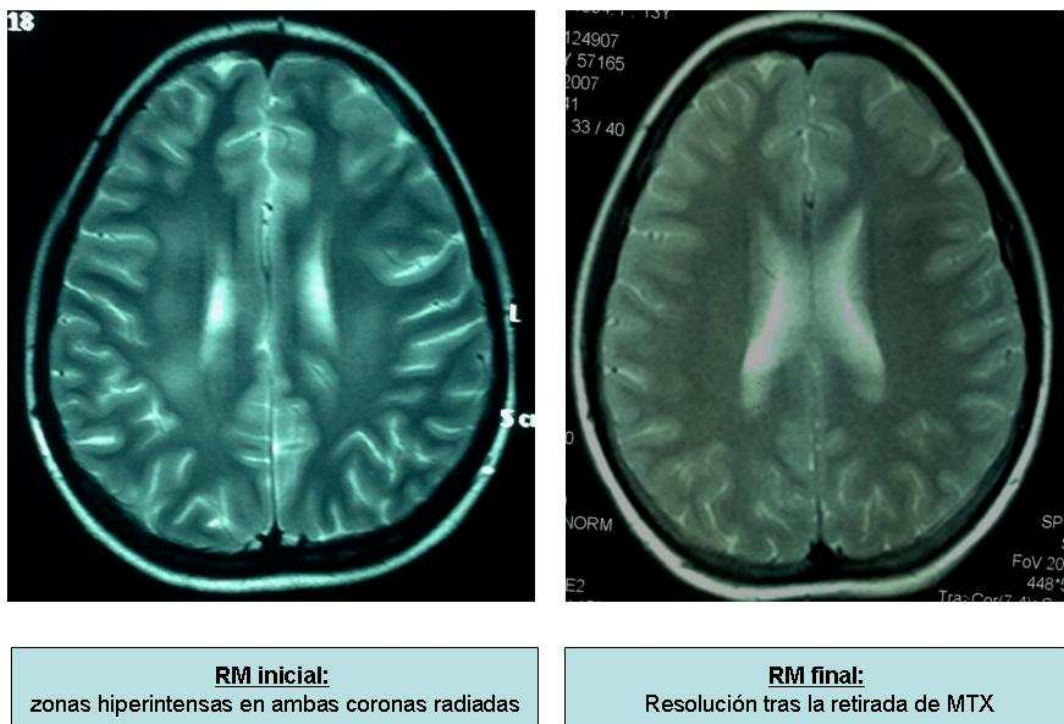


Figura 19. Resonancia magnética de la niña con leucoencefalopatía

- ⇒ Un paciente presentó síndrome de lisis tumoral, antes de la fase de administración del MTX. Se describe individualment este paciente:

Paciente diagnosticado a los 10 años de edad (enero del 2011) de leucemia aguda linfoblástica T con criterios de riesgo intermedio (edad  $\geq 10$  años e inmunofenotipo T). Somatometría: peso: 34,2 kg, talla: 151 cm, superficie corporal: 1,22 m<sup>2</sup>, IMC: 15 (kg/m<sup>2</sup>).

En el debut de la enfermedad destacó gran masa mediastínica con desplazamiento de estructuras a la izquierda, importante derrame pleural izquierdo y derrame pericárdico. En la ecográfica abdominal, los riñones son de tamaño y ecoestructura normal apreciándose imágenes hipoecoicas, acompañando a las pirámides renales, de hasta 15 mm de diámetro, de contornos mal delimitados; en el TC abdominal con contraste endovenoso, tanto en el plano axial como en las reconstrucciones en el plano coronal, se visualizan múltiples lesiones nodulares en ambos riñones, sólidas, de diferentes tamaños, entre 5 y 20 mm, probablemente relacionadas con su enfermedad (Figura 20).

En la Tabla 18 se refleja la analítica inicial y las sucesivas.

En sangre periférica destacó leucocitos  $10,9 \times 10^9/L$  con blastos del 58%. El examen medular mostró infiltración blástica del 95%, citológicamente compatible con leucemia aguda linfoblástica L1 (FAB) con inmunofenotipo T. Recibió el protocolo LAL/SHOP-2005. Se inició hiperhidratación (3 L/m<sup>2</sup>), alcalinización, metilprednisolona 60 mg/m<sup>2</sup>/día en aumento progresivo en 72 horas y alopurinol. Se administró triple terapia intratecal: methotrexate, ARA-C e hidrocortisona.

A las 12 horas del inicio de la corticoterapia endovenosa se observó un empeoramiento del estado general con tendencia a la hipotensión arterial (presión arterial: 70/31 mmHg). Presentó un síndrome de lisis tumoral clínico (SLT) según los criterios de la clasificación de Cairo y Bishop<sup>7</sup>. Se cambió el alopurinol por rasburicasa 0,35 mg/kg/día.

Cairo y Bishop clasifican el síndrome de lisis tumoral como SLT de laboratorio o bien como SLT clínico. Para definir un SLT de laboratorio se requieren dos o más de las siguientes alteraciones metabólicas: hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosforemia e hipocalcemia. Es necesario que aparezcan en los 3 días previos o en los 7 días posteriores al inicio de la quimioterapia.

Para definir un SLT clínico se requiere un SLT de laboratorio, y, además, uno o más de los siguientes criterios: elevación de la creatinina sérica 1,5 veces el límite superior de la normalidad, arritmia cardíaca/muerte súbita, convulsiones (Anexo1). Nuestro paciente cumplía con criterios de SLT clínico: hiperpotasemia, hiperfosforemia, hipocalcemia y elevación de la creatinina sérica. No tuvo proteinuria patológica. El pH urinario fue de 7. Se aumentó la hiperhidratación hasta 5 L/m<sup>2</sup>, se inició infusión de insulina y se administró furosemida y gluconato cálcico.

Se inició hemodiafiltración vena-vena continua (HDFVVC) con normalización de los electrolitos por lo que se suspendió al tercer día. Mantuvo diuresis entre 1,5-3,5 mL/kg/hora y estuvo estable a nivel hemodinámico y respiratorio. En la Tabla 18 se expresan los valores analíticos al ingreso, a las 12 horas del inicio del tratamiento y una semana después del fin de la HDFVVC. Se realizaron controles seriados con ecocardiografía, ecografía abdominal y radiografía torácica que mostraron buena evolución.

La función renal glomerular del paciente, a lo largo de todo el seguimiento, ha sido correcta: el FGe (ecuación Schwartz 2009) al final del tratamiento de LAL fue de 115 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y en el último control (a los 2 años y 9 meses del debut) de 107 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Figura 21). En ese momento, la cistatina C sérica fue de 0,80 mg/L y no presentó proteinuria patológica. Sigue en remisión completa.



Figura 20. TC abdominal al debut del niño con el síndrome de lisis tumoral

Tabla 18. Evolución parámetros analíticos en el paciente con síndrome de lisis tumoral.

	Analítica inicial	Analítica a las 12 horas	Analítica una semana post-HDFVVC
Hemoglobina (g/dL)	10,1	10,3	8,7
Leucocitos	10,2 x 10 <sup>9</sup> /L	4,64 x 10 <sup>9</sup> /L	0,92 x 10 <sup>9</sup> /L
Plaquetas	116 x 10 <sup>9</sup> /L	91 x 10 <sup>9</sup> /L	51 x 10 <sup>9</sup> /L
pH	7,41	7,26	7,39
Bicarbonato (mmol/L)	26,5	15,3	21,8
Sodio (mmol/L)	138	124	138
Potasio (mmol/L)	4,23	7,6	4,17
Calcio (mmol/L)	2,34	1,5	2,06
Calcio iónico (mmol/L)	1,41	0,78	1,21
Fósforo (mmol/L)	1,40	4,83	0,91
Glucosa (mmol/L)	5,5	23,6	5,1
Uratos (μmol/L)	237	231	<20
Urea (mmol/L)	5,4	21,4	9,7
Creatinina (μmol/L)	56	99	65
FGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	99	57	85
LDH (U/L)	578	7458	533
Proteínas (g/L)	59,3	59,0	44,5

**HDFVVC:** hemodiafiltración vena-vena continua; **FGe:** filtrado glomerular estimado

Nota.- Los valores de referencia de creatinina sérica para su edad son 34-65 μmol/L (creatinina estandarizada).

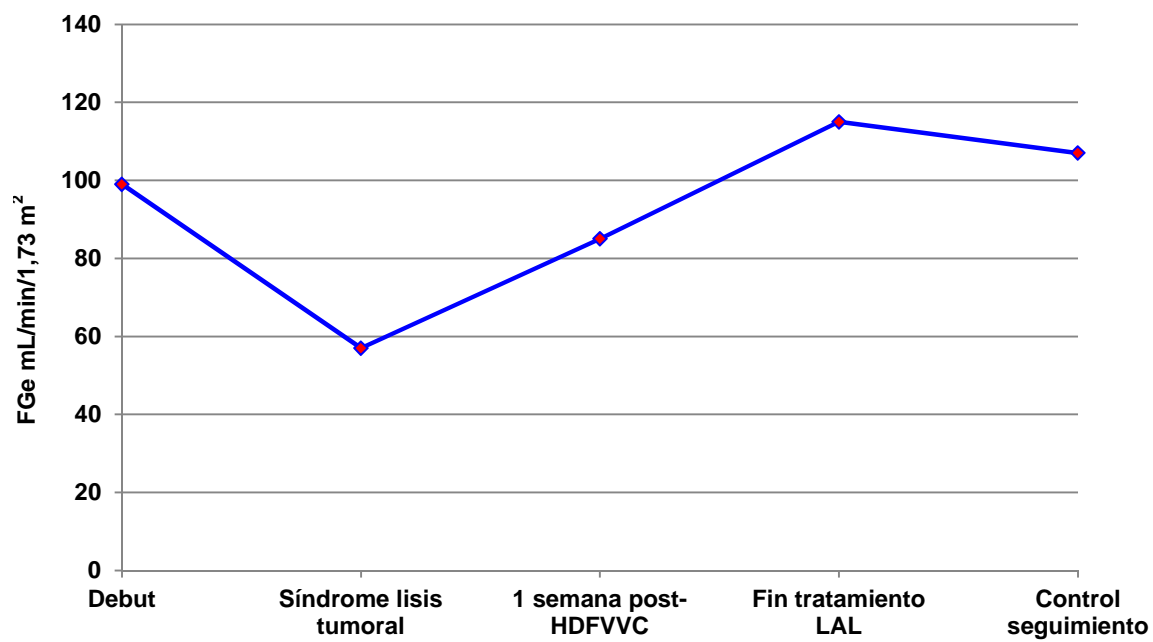


Figura 21. Evolución del FGe (ecuación de Schwartz 2009) expresado en mL/min/1,73m<sup>2</sup>, del paciente con síndrome de lisis tumoral.





## 10. FORTALEZAS

### 10.1. EN RELACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Consideramos un aspecto positivo el hecho que se trate de una población homogénea de pacientes con leucemia, que incluye dos protocolos muy concretos y que son aplicados por los mismos profesionales (médicos, enfermería y profesionales de Farmacia que realizan la monitorización farmacocinética). Ello implica un manejo muy sistemático y riguroso de los pacientes que pensamos que puede contribuir a obtener mejores resultados.

### 10.2. EN RELACIÓN CON LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL GLOMERULAR

Los métodos de medida de creatinina más implementados en los laboratorios españoles son los de Jaffe (83,7%), seguidos por los enzimáticos (16%) y otros métodos (0,3%).

Los métodos de Jaffe se basan en la reacción de la creatinina con el picrato en medio alcalino. Diversas sustancias presentes en el suero (glucosa, proteínas, ácido ascórbico, cetoácidos, piruvato y ácido úrico) reaccionan con el picrato (seudocromógenos) produciendo una sobreestimación de la concentración de creatinina.

Las concentraciones elevadas de bilirrubina, de hemoglobina fetal y de hemoglobina, presente en las muestras hemolizadas, ocasionan una infraestimación de la concentración de creatinina<sup>119</sup>. Con la finalidad de minimizar estas interferencias, los fabricantes de reactivos han realizado modificaciones en sus procedimientos de medida; algunos de ellos introducen un factor de corrección negativo para contrarrestar la interferencia positiva de los

seudocromógenos (métodos compensados). Estos métodos asumen que las interferencias son constantes en todas las muestras, pero dicha corrección puede ser excesiva en las muestras de pacientes en los que la producción diaria de creatinina es baja y la presencia de pseudocromógenos variable, como es el caso de la población pediátrica<sup>120</sup>.

Los métodos enzimáticos presentan menos interferencias que los de Jaffe, en especial, las debidas a concentraciones elevadas de bilirubina (frecuentes en recién nacidos)<sup>121,122</sup>. La mayoría de los métodos enzimáticos cumplen las especificaciones internacionales de calidad analítica recomendadas para concentraciones séricas de creatinina inferiores a 0,45 mg/dL (40 µmol/L), que son las habituales en niños<sup>123,124</sup>. Por todo ello, diferentes autores y sociedades científicas recomiendan la utilización de los métodos enzimáticos para la medida de creatinina en población pediátrica, especialmente en neonatos y niños pequeños<sup>120,121,125-129</sup>.

Las principales sociedades científicas recomiendan que la evaluación de la función renal se base en la medida de la concentración sérica de creatinina y en la estimación del FG obtenido mediante una ecuación (1 A) y no exclusivamente en la medida de la concentración sérica de creatinina (1 B) (Anexo 2).

La ecuación actualmente recomendada es la de Schwartz 2009 que incorpora la medida de la creatinina a partir de un método enzimático con trazabilidad a IDMS. Si bien dicha ecuación ha sido validada para procedimientos de Jaffe con trazabilidad a IDMS, sería deseable utilizar procedimientos de medida de creatinina enzimáticos.

Teniendo en cuenta todo lo que acabamos de comentar consideramos que sería deseable la implementación del procedimiento de medida enzimático para la determinación de creatinina sérica.

Sin embargo, la implementación de estos métodos en los laboratorios clínicos está limitada por su elevado coste con respecto a los métodos de Jaffe:

Costes creatinina Jaffe:

- Coste reactivo: 0,03 €
- Coste total: 0,047 €

Costes creatinina enzimática:

- Coste reactivo: 0,25 €
- Coste total: 0,392 €

A efectos prácticos para el laboratorio, estos costes se corresponderían, para la actividad anual (aproximadamente 212.998 determinaciones de creatinina) con:

- Creatinina Jaffe: 10.010,90 €
- Creatinina enzimática: 83.495,21 €

Sólo en la determinación de creatinina, supondría un incremento anual de 73.484,31 € , utilizando el método de enzimático.

Ello no nos exime de intentar mejorar la evaluación de la función renal glomerular con los procedimientos de medida actuales.

Con la ecuación que hemos generado optimizamos los recursos disponibles: mejoramos la evaluación de la función renal glomerular, dado que evitamos una sobreestimación del FGe del 6,8%, sin incremento del coste.



## 11. LIMITACIONES

### 11.1. EN RELACIÓN CON EL TAMAÑO MUESTRAL

Es cierto que cuanto mayor es el tamaño de la muestra, mayor es la precisión de las estimaciones y de las diferencias en el estudio, pero con frecuencia no se puede obtener un tamaño muestral tan grande como el que un investigador pudiera desear.

La literatura proporciona escasa información en relación con la nefrotoxicidad tardía atribuible al tratamiento quimioterápico de la leucemia aguda linfoblástica. Además, con frecuencia, se describen poblaciones heteróneas que incluyen pacientes afectados de leucemia/linfoma, tumor de Wilms y otros tumores sólidos.

Dichos pacientes requieren protocolos de tratamiento con combinación de fármacos nefrotóxicos muy diferente (ifosfamida, carboplatino, cisplatino, methotrexate, entre otros), lo cual dificulta la interpretación de los resultados.

Consideramos que analizar nuestra experiencia (dado que se trata de una población homogénea) puede contribuir a mejorar la asistencia de estos pacientes.

### 11.2. EN RELACIÓN CON LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL GLOMERULAR

En este trabajo evaluamos la función renal glomerular mediante la determinación sérica de creatinina y una ecuación de estimación siguiendo las recomendaciones de las principales guías internacionales<sup>63</sup>.

También determinamos la concentración sérica de cistatina C en el punto 2 del seguimiento.

No disponemos, por tanto, de FGm (utilizando marcadores exógenos) para comparar con el FGe (mediante ecuaciones).

Desestimamos el cálculo del aclaramiento de creatinina.

El aclaramiento renal de inulina es considerado el método de referencia para la medida del FG. Sin embargo, se trata de un proceso incómodo dado que se requiere la infusión endovenosa continua de la sustancia y la extracción seriada de analíticas de sangre y orina.

Si bien disponemos de la opción de determinar el aclaramiento plasmático de un marcador exógeno (obviando la recogida de orina), ello implica igualmente hacer determinaciones sanguíneas al menos durante 5 horas para mantener la precisión para FG bajos en niños<sup>130,131</sup>.

En ausencia de una medida precisa del FG utilizando marcadores exógenos como podrían ser la inulina o el iohexol, el FG estimado se considera que constituye el mejor procedimiento para evaluar la función renal glomerular<sup>94</sup>.

Por otro lado, algunos autores encuentran que la determinación sérica de cistatina C en niños con leucemia, fue la alternativa más fiable al FGm<sup>132</sup>. El FGm supone una prueba invasiva y un estudio de esta naturaleza en una población vulnerable puede ser cuestionado<sup>133</sup>.

El coste económico es un aspecto importante a tener en consideración: la evaluación del FG mediante procedimientos de medicina nuclear es al menos 10 veces más caro que la estimación del FG<sup>134</sup>. Estos pacientes requieren un seguimiento a largo plazo de su función renal y los procedimientos de medicina nuclear por su toxicidad y complejidad los podríamos realizar, como mucho, una vez al año (independientemente del coste económico).

Se necesita más evidencia para determinar si para detectar la disfunción renal se requiere evaluar la función renal glomerular mediante el aclaramiento de marcadores exógenos. La literatura disponible, especialmente en niños, incluye estudios pequeños y retrospectivos. Incluso este aspecto no está todavía resuelto en pacientes con ERC que se van a someter a un trasplante de progenitores hematopoyéticos<sup>135</sup>.

Por otra parte, no se dispone de unas guías clínicas que establezcan el método más efectivo para evaluar la función renal ni durante el tratamiento ni en el seguimiento a largo plazo. Algún trabajo sugiere seguimiento con determinación de urea y creatinina sérica así como de la proteinuria<sup>136,137</sup>. En una revisión sistemática publicada recientemente, que aborda el tema de la hiperfiltración glomerular, se constata un aumento significativo, con el paso del tiempo, en el uso de fórmulas para evaluar el FG: el FG medido mediante aclaramiento de inulina disminuye de 32% antes de 1995 a 22% después de 2005, mientras que el uso de fórmulas para estimar el FG durante el mismo período pasa de 0% a >35%<sup>138</sup>.

La enfermedad renal crónica es silente y es deseable que dispongamos de otros marcadores que nos permitan hacer este seguimiento con más frecuencia. Una opción es la determinación sérica de cistatina C<sup>139</sup>.

Por lo tanto, dado que el objetivo es evaluar la evolución de la función renal glomerular con el tiempo, pensamos que el hecho de utilizar el mismo procedimiento de medida en diferentes puntos, nos proporciona esa información.

El aclaramiento de creatinina ha sido ampliamente utilizado para valoración de la función renal. Sin embargo este método tiene limitaciones, una de ellas es la correcta recogida de orina sin sondaje. Pero además, hemos de tener en cuenta el componente de secreción tubular que supone un 10% en condiciones normales y que puede llegar a ser del 40% en situaciones de insuficiencia renal. Es decir, el aclaramiento de creatinina sobreestima el FG hasta 10-40% cuando se compara con el aclaramiento de inulina. En pacientes con cáncer, la función glomerular y tubular puede estar alterada (ya bien sea de forma reversible o irreversible) y, por lo tanto, el aclaramiento de creatinina es complejo en esta población. De hecho, los estudios publicados apuntan a que el aclaramiento de creatinina no debe de ser usado rutinariamente<sup>63,140,141</sup>.

Grönroos Marika H et al. encuentran que no hay asociación entre el FGM (isotópico) y el aclaramiento de creatinina. Sus resultados no apoyan el uso de aclaramiento de creatinina en niños con cáncer<sup>132</sup>.

No se dispone en la actualidad de ninguna ecuación de estimación basada en creatinina estandarizada para niños sanos ni tampoco para niños con cáncer. La ecuación de estimación basada en la creatinina (con trazabilidad a IDMS) utilizada con más frecuencia en pediatría es la de Schwartz 2009. Esta ecuación se obtuvo a partir de una población de 349 niños de 1 a 16 años de edad con ERC (FG de 15 a 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), utilizando el aclaramiento de iohexol como método de referencia del FG.

Algunos trabajos concluyen que las ecuaciones de estimación basadas en la creatinina no constituyen una manera fiable de evaluar el FG en niños con cáncer y subrayan la necesidad de establecer una estimación más precisa del FG en esta población de niños<sup>142,143</sup>.

A pesar de ello, la ecuación actualizada de Schwartz es la que presenta menos diferencia cuando se compara con el FGm. En concreto, Bernhardt HB et al., en un estudio retrospectivo muy reciente, evalúa la correlación de tres ecuaciones de estimación basadas en la creatinina (Schwartz original, Schwartz actualizada y la ecuación de Counahan- Barrat) con el FGm (utilizan aclaramiento de <sup>99m</sup>TcDTPA). Su población incluye 174 niños con cáncer (de los cuales un 47% están afectados de leucemia, linfoma o histiocitosis) con un FGm de 114,5 ± 36,9 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (rango: 36–267 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). De las tres ecuaciones la que presenta mejores resultados de correlación con el FGm es la ecuación de Schwartz actualizada<sup>143</sup>.

La determinación sérica de cistatina C es un marcador más sensible que la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina para caracterizar la función glomerular en niños con cáncer<sup>144,145</sup>.

En la literatura se ha descrito que en niños con cáncer, las ecuaciones de estimación basadas en la cistatina C se correlacionan mejor con el FGm que las ecuaciones basadas en la creatinina, especialmente durante el tratamiento quimioterápico o hasta 3 meses después del mismo<sup>132,146,147</sup>.

Disponemos de ecuaciones que incluyen cistatina C sérica obtenida por procedimientos estandarizados desde el año 2014<sup>97,101,102</sup>. Nosotros hemos desestimado la evaluación de la función renal glomerular mediante ecuaciones de estimación basadas en la cistatina C, dado que los procedimientos de medida y



calibración del marcador en el laboratorio han ido cambiando con el tiempo y necesitaríamos utilizar ecuaciones con diferente formato a lo largo de la evolución de los pacientes.

### **11.3. EN RELACIÓN CON NEFROTOXICIDAD DE OTROS FÁRMACOS**

En nuestro trabajo evaluamos la nefrotoxicidad de los protocolos de quimioterapia, asumiendo una especial relevancia del MTX. No analizamos la posible influencia de otros fármacos nefrotóxicos.

Diversos agentes antimicrobianos, comúnmente usados en pacientes neutropénicos con fiebre, tienen efectos secundarios nefrotóxicos pero su papel en el daño renal es incierto<sup>148-150</sup>.

Se ha descrito una correlación estadísticamente significativa entre proteinuria (microalbuminuria,  $\beta$ -2-microglobulina y N-acetilglucosaminidasa) y el uso de vancomicina, anfotericina B, amikacina y aciclovir en 42 niños afectados de LAL. Estos hallazgos se constatan en la fase aguda del tratamiento y se observa una tendencia a la mejoría a los 2-6 meses<sup>151</sup>.

En un trabajo publicado en el año 2008 se analiza el efecto de fármacos como la anfotericina B, la vancomicina y la gentamicina en la función renal glomerular. Incluye 28 pacientes pediátricos afectados de LAL y es el primer estudio que utiliza procedimientos isotópicos (<sup>51</sup>Cr-EDTA o <sup>99m</sup>Tc-DTPA) para evaluar la función renal a largo plazo en pacientes pediátricos hematológicos.

El FGm disminuyó a medida que aumentaba el seguimiento ( $p=0,02$ ). La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico no tuvo un efecto significativo en el cambio del FGm. La dosis de methotexate (5 u 8 g/m<sup>2</sup>), la dosis acumulada de methotexate o el uso simultáneo de anfotericina B, vancomicina o gentamicina no tuvieron influencia en el FGm. Sin embargo la albuminuria se observó más a menudo en pacientes tratados con anfotericina B o gentamicina<sup>152</sup>.

En otro trabajo que evalúa la función renal en 37 niños afectados de LAL no encuentran diferencias en la misma entre pacientes que reciben y aquellos que no reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos, como aminoglucósidos y anfotericina B<sup>153</sup>.

Similares resultados encuentran Yetgin et al. en su análisis de 116 niños afectados de LAL. Concluyen que la amikacina y la anfotericina B no tienen un efecto estadísticamente significativo en los test de función renal<sup>154</sup>.

En nuestro centro se realiza de forma sistemática monitorización farmacocinética de los fármacos potencialmente nefrotóxicos, principalmente vancomicina y aminoglicósidos.

#### **11.4. EN RELACIÓN CON EL MOMENTO DEL CONTROL 2**

El intervalo de tiempo que transcurre entre el diagnóstico y el control de seguimiento, el control 2, en el cual se efectúa el estudio nefrológico más completo, es muy variable, lógicamente más largo para los pacientes del protocolo SHOP-99.

Este aspecto lo hemos tenido en cuenta en los resultados a la hora de evaluar la evolución de la creatinina sérica. Le hemos llamado “evolución de la creatinina sérica corregida por duración” y hemos visto que el factor más importante es la interacción entre evolución (3 tiempos) y protocolo. La significación de dicha interacción aparece tanto con la creatinina sin corregir como con la creatinina corregida por duración.

## 12. DISCUSIÓN

La incidencia y tipo de nefrotoxicidad en niños con leucemia aguda linfoblástica es variable, dependiendo del momento y tipo de exploraciones así como de la dosis y combinación de fármacos antileucémicos. En la mayoría de los trabajos la frecuencia de la función renal anormal oscila entre 16-19% de la población de estudio.

El deterioro renal puede ser debido a infiltración leucémica, síndrome de lisis tumoral o puede ser secundario a la quimioterapia o tratamiento de soporte.

Los efectos secundarios renales agudos de la quimioterapia están bien caracterizados. Sin embargo, hay muy poca información en relación con la nefrotoxicidad tardía que puede interferir con el desarrollo del niño y causar morbilidad permanente.

Pocos agentes citostáticos han sido asociados con nefrotoxicidad crónica clínicamente relevante, entre ellos destaca el cisplatino, carboplatino, ifosfamida y methotrexate. La nefrotoxicidad raramente ocurre después de antraciclínicos o asparraginas<sup>144,151,153-156</sup>.

Además, el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos como aminoglicósidos, vancomicina y anfotericina B pueden contribuir al deterioro de la función renal.

Se ha demostrado que el methotrexate a dosis superiores a 1 g/m<sup>2</sup> produce un deterioro agudo de la función renal glomerular: disminución del FG (estimado mediante la ecuación de Schwartz original) y aumento de proteinuria<sup>157</sup>.

Los efectos secundarios renales tardíos del MTX están pobremente documentados<sup>144,151-153,156</sup>.

Por este motivo, nos centramos en evaluar la nefrotoxicidad glomerular tardía por methotrexate a altas dosis en niños con leucemia aguda linfoblástica.

A la hora de analizar la función renal glomerular, y empezando por la evaluación de la creatinina sérica, el primer aspecto que hemos de tener en cuenta es su variación con la edad, de tal forma que una creatinina de 88 µmol/L para un niño

de 16 años sería normal y esta misma creatinina en un niño de 4 años representaría una enfermedad renal avanzada.

La reducción moderada del FG se acompaña de aumento de la creatinina sérica, siendo, a veces, difícil la interpretación en niños, en parte, debido a la elevación fisiológica de la misma por el aumento de la masa muscular, además también puede variar, independientemente del FG, en casos de malnutrición, atrofia muscular o enfermedad hepática.

Ninguno de nuestros pacientes se encontraba en una situación de malnutrición, tampoco presentaban atrofia muscular ni enfermedad hepática.

Según nuestros resultados constatamos una cierta afectación de la función renal glomerular en el momento del diagnóstico, es decir, probablemente la propia leucemia afecta a nivel renal inicialmente. De hecho, 7 de 40 pacientes (17,5%) tienen una categoría de FGe de G2-G3a. Recordemos que las categorías KDIGO de FG son aplicables para niños de edad mayor o igual a dos años y adultos; por este motivo excluimos de esta clasificación a los niños menores de dos años de edad al debut (5 pacientes, dos de los cuales tienen un FGe inferior al valor de referencia). Por lo tanto, un 20% (9/45) de los pacientes tienen un FGe disminuido en el momento del diagnóstico. Tan solo dos (2/45) tienen creatinina sérica por encima de los valores de referencia para su edad. Ello corrobora la recomendación de las principales sociedades científicas de que la evaluación de la función renal glomerular no debe basarse tan sólo en la determinación sérica de la creatinina si no que ésta debe acompañarse de una ecuación de estimación.

Al final del tratamiento se detectó un descenso leve del FGe en un 4,4% de los pacientes.

Con un seguimiento medio de 56,29 meses, constatamos una disminución del FGe en un 22,2% y aumento de albuminuria en un 6,6% de los casos. Todos los pacientes tienen la determinación de cistatina C sérica dentro de los valores normales. Es importante resaltar que la disminución del FGe es leve en el 100% de los pacientes.

En ningún momento ha habido diferencias estadísticamente significativas entre ambos protocolos en cuanto al descenso del FG.

Hemos analizado la evolución de la creatinina globalmente en los 45 pacientes y separadamente según ambos protocolos y hemos visto que la creatinina no es estable, se modifica con el tiempo y este cambio es diferente en función del protocolo de tratamiento: en el protocolo SHOP-99 se constata una elevación de la creatinina sérica desde el debut hasta el control de seguimiento mientras que en el caso del protocolo SHOP-2005 se evidencia un discreto descenso con elevación posterior. Este comportamiento de la creatinina sérica en ambos protocolos se refleja tanto en el análisis del valor crudo de la creatinina como en el caso de que ésta se corrija por duración. Sin embargo, en ningún caso se constataron diferencias significativas en el promedio de creatinina entre el protocolo SHOP-99 y el SHOP 2005.

Asumiendo la dificultad que supone interpretar la evolución de la creatinina en una población pediátrica en crecimiento, consideramos destacable el hecho de que la evolución de la creatinina sérica es diferente en función del protocolo pero este cambio no se relaciona con el grupo de riesgo ni tampoco con la dosis de MTX.

En relación con el FGe, hemos constatado que se modifica con el tiempo de forma estadísticamente significativa, si bien este cambio no depende del protocolo. La evolución del FGe en ambos grupos de pacientes es muy similar y no hay diferencias estadísticamente significativas en el promedio de FGe en función del protocolo, tampoco en función de la dosis de MTX ni del grupo de riesgo. En ambos grupos de pacientes, se evidencia un ascenso inicial del FGe con descenso posterior.

Nuestros resultados muestran una afectación glomerular en el 28,8% de los pacientes. La afectación del FGe parece aumentar con el seguimiento.

En la literatura la información es escasa en relación con la nefrotoxicidad glomerular tardía de los protocolos de tratamiento de la LAL.

Bardi et al estudiaron la toxicidad renal al menos 48 meses después de haber finalizado el tratamiento antineoplásico. Incluyeron 115 niños y adultos jóvenes afectados de enfermedades hemato-oncológicas, de los cuales 60 pacientes están afectados de leucemia/linfoma. Evaluaron la función renal glomerular mediante la determinación sérica de creatinina, cistatina C, FGe (ecuación de Cournahan-Barratt) y proteinuria. En todos los pacientes del grupo de leucemia/linfoma se

constató una creatinina sérica, cistatina C sérica y FGe normales; en relación con la proteinuria en este grupo de pacientes encontraron microalbuminuria en un 16% y elevación de la N-acetilglucosaminidasa en un 38% de los pacientes.

Concluyeron que una afectación glomerular de leve a moderada y daño tubular puede ser identificada en una notable proporción de niños que sobreviven al cáncer. Es importante resaltar que en su población se incluyen pacientes con otros procesos neoplásicos (entre ellos tumor de Wilms) que requieren otras modalidades de tratamiento además de la quimioterapia y con potencial daño renal (heminefrectomía, irradiación...). Además, los pacientes con linfoma y tumores sólidos recibieron otros fármacos nefrotóxicos, como ifosfamida y derivados del platino<sup>144</sup>.

Yetgin S et al. detectaron una disminución del FGe (determinado mediante la ecuación de Schwartz) en un 19% de sus pacientes diagnosticados de LAL y estudiados de 48 a 132 meses post-diagnóstico<sup>154</sup>.

Krawczuk-Rybak M et al. analizaron la nefrotoxicidad tardía en 37 pacientes pediátricos afectados de LAL de  $3,9 \pm 3,7$  años después del tratamiento antileucémico. La función renal glomerular la evaluaron mediante la determinación sérica de creatinina, cistatina C, aclaramiento de creatinina y albuminuria. Encontraron un aclaramiento de creatinina anormal en 5/37 pacientes (13,5%)<sup>153</sup>.

En el estudio de Kaya Z et al. se evaluó la función renal, glomerular y tubular, en 42 niños afectados de LAL. La nefrotoxicidad tardía se estudió en 17 pacientes entre los 2 y 80 meses después de haber completado el protocolo de tratamiento. Como estudio de función glomerular incluyeron la urea, creatinina, aclaramiento de creatinina y albuminuria. Los test de función glomerular fueron normales en los 17 pacientes. Tan sólo un paciente tuvo leve aumento en orina de  $\beta$ -2-microglobulina (marcador de función tubular).

Los autores resaltaron el hecho de que antes del inicio del MTXAD, no se detectaron hallazgos anormales, con lo cual se concluye que los fármacos incluidos en su protocolo antes del inicio de MTXAD, bajas dosis de arabinósido

de citosina y altas dosis de CFM, no se asocian con nefrotoxicidad clínica significativa<sup>151</sup>.

En relación con este último comentario, otros autores encontraron unos hallazgos similares en el sentido de que no se constataron diferencias en el FGe ni en la proteinuria glomerular entre pacientes que recibieron MTX sólo o MTX asociado a ifosfamida o ciclofosfamida. Este estudio incluyó 58 pacientes afectados de procesos hemato-oncológicos (un 48,3% son LAL), de los cuales 16 recibieron, además de MTXAD, ifosfamida o ciclofosfamida. Sin embargo, se evidenció mayor proteinuria tubular en el caso de los pacientes que recibieron MTXAD y ciclofosfamida o ifosfamida<sup>157</sup>.

Grönroos MH et al. incluyeron 28 pacientes pediátricos afectados de LAL (25 niños) y linfoma (3 pacientes). Es el primer estudio que utiliza procedimientos isotópicos para evaluar la función renal a largo plazo en pacientes pediátricos oncológicos. El procedimiento isotópico utilizado fue <sup>51</sup>Cr-EDTA o <sup>99m</sup>Tc-DTPA y el seguimiento medio fue de 6 años. En este trabajo también se analiza el efecto de otros fármacos como la anfotericina B, la vancomicina y la gentamicina.

El filtrado glomerular medido disminuyó a medida que aumentaba el seguimiento ( $p=0,02$ ). La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico no tuvo un efecto significativo en el cambio del FGm. La dosis de metrotexate (5 u 8 g/m<sup>2</sup>), la dosis acumulada de methotrexate (16-45 g/m<sup>2</sup>) o el uso simultáneo de anfotericina B, vancomicina o gentamicina no tuvieron influencia en el FGm.

Sin embargo la albuminuria fue observada más a menudo en pacientes tratados con anfotericina B o gentamicina.

Los autores demostraron que el tratamiento con MTX a altas dosis disminuye significativamente el FG y puede causar albuminuria en pacientes pediátricos varios años después del tratamiento<sup>152</sup>.

Nuestros datos también indican que se requiere un seguimiento a largo plazo, dado que al final del tratamiento un 4,4% de los pacientes presentan una disminución del FGe, pero en el último control el porcentaje asciende a un 22,2%. Ninguna de nuestras pacientes con albuminuria recibió anfotericina B ni gentamicina.

En relación con la evaluación de la función renal mediante ecuaciones de estimación hemos de tener en cuenta que el FGe obtenido mediante la ecuación de Schwartz pierde precisión para FG normales-altos.

La ecuación de estimación basada en la creatinina más ampliamente utilizada en niños es la ecuación de Schwartz original hasta el año 2009, y a partir de entonces debería de utilizarse la de Schwartz actualizada en 2009.

En relación con este tema, es necesario hacer las siguientes consideraciones: la ecuación actualizada de Schwartz 2009 se generó a partir de una población de 349 niños de 1 a 16 años de edad con ERC (FG de 15 a 75 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e importante retraso de crecimiento, utilizando el aclaramiento de iohexol como método de referencia del FG. Esta fórmula incorpora la talla y la medida de creatinina a partir de un método enzimático con trazabilidad a IDMS<sup>94</sup>.

Dicha ecuación ha sido validada en población de niños sanos y con alteraciones de la función renal, utilizando métodos de medida de creatinina tanto enzimáticos como de Jaffe, incluso ha sido validada también en pacientes con crecimiento normal<sup>96,133,158-163</sup>.

Sin embargo, debido a la amplia variabilidad interlaboratorio en los procedimientos de medida de la creatinina, la ecuación de Schwartz debería de ser adaptada al procedimiento local de determinación de creatinina, pero esto no se lleva a cabo habitualmente en la práctica clínica<sup>85</sup>.

Con la nueva ecuación HSP-09 intentamos precisamente paliar este inconveniente y así mejoramos la estimación del filtrado glomerular dado que evitamos una sobreestimación del 6,8%. Además con ello optimizamos recursos, es decir, con el mismo coste económico mejoramos la evaluación de la función renal glomerular de nuestros pacientes. También es importante destacar que la ecuación es aplicable a la población pediátrica con otras patologías.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de utilizar las ecuaciones de estimación es la edad de la población a partir de la cual se genera la ecuación y la edad de nuestros pacientes.



Todos nuestros pacientes tienen más de 1 año de edad en el momento del debut y la edad máxima en el último control es de 21,5 años.

En primer lugar hay que decir que las ecuaciones de estimación del FG del adulto no son válidas para población pediátrica y la Guía de la *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF–KDOQI) no recomienda utilizar fórmulas desarrolladas para adultos, para estimar el FG en niños.

Chehade et al. evalúan la exactitud de las fórmulas del adulto (la nueva Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI], la Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] y la Cockcroft–Gault [CG]) en 391 niños (550 aclaramientos de inulina) con varios estadios de ERC y concluye que todas las ecuaciones sobreestiman el FG medido y que, por lo tanto, no pueden ser aplicadas a población pediátrica<sup>164</sup>.

Selistre L et al. evalúan las siguientes ecuaciones del adulto: Cockcroft-Gault (CG), Modified Diet in Renal Disease (MDRD) y la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), así como las ecuaciones pediátricas Schwartz 2009 y Schwartz-Lyon. Incluyen 751 pacientes de 10 a 25 años de edad con diferentes estadios de ERC. El FG medido se determina mediante el aclaramiento de inulina (1054 determinaciones).

Las ecuaciones del adulto (CG, MDRD y CKD-EPI) claramente sobrestiman el FG medido un 42%, 41% y 38% respectivamente. Los autores recomiendan las ecuaciones de estimación pediátricas, especialmente la de Schwartz 2009, durante la edad pediátrica y en adultos jóvenes<sup>160</sup>.

En otro trabajo posterior se confirma lo anteriormente expuesto: en adultos jóvenes (hasta 30 años de edad), la ecuación de Schwartz 2009 se correlaciona mejor con el FGm (en este caso mediante <sup>99m</sup>Tc-DTPA) que las ecuaciones del adulto (MDRD y CKD-EPI)<sup>165</sup>.

En nuestros pacientes realizamos la determinación de cistatina C sérica en el control 2 de su evolución y vemos que las medias de la cistatina C en

ambos protocolos se sitúan dentro de los valores normales y son muy similares ( $p=0,337$ ).

Tres metaanálisis han mostrado que la cistatina C es superior a la creatinina como marcador de función renal glomerular, principalmente para detectar descensos leves del FG, situación en la cual la creatinina tiene pobre sensibilidad<sup>86-88</sup>. En niños con enfermedades malignas la cistatina C fue más precisa que la creatinina para identificar deterioro leve de la función renal<sup>147</sup>. Lankisch et al. encontraron que la cistatina C fue especialmente beneficiosa en pacientes menores de 3 años de edad<sup>166</sup>.

Se ha demostrado que la determinación sérica de cistatina C es más sensible que la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina para caracterizar la función renal en niños con cáncer. Incluso, en algún trabajo fue la alternativa más precisa al FG medido ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$  o  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ )<sup>132,144</sup>.

Grönroos M et al comparan el FG medido ( $^{51}\text{Cr-EDTA}$  o  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ ) con métodos alternativos de evaluación de la función renal como la determinación de la cistatina C sérica, creatinina sérica, aclaramiento de creatinina y ecuaciones de estimación (Schwartz, Counahan-Barratt, Cockcroft-Gault). Incluyen 36 pacientes con leucemia aguda linfoblástica y linfoma. Los resultados muestran una asociación significativa entre el FGm y la cistatina C ( $p<0,001$ ) y la creatinina ( $p<0,001$ ). No se observó una relación lineal entre el FGm y el aclaramiento de creatinina ( $p=0,7$ ). En relación con las ecuaciones de estimación, se encontró que la mejor correlación se dio con las ecuaciones que utilizan la talla (Schwartz, Counahan-Barratt), más que con las ecuaciones que utilizan el peso (Cockcroft-Gault) ( $p=0,004$  y  $p=0,19$ , respectivamente).

No se encontraron diferencias en los niveles séricos de cistatina C entre los pacientes que recibieron corticoides y los que no. La determinación sérica de cistatina C fue la alternativa más fiable al FGm<sup>132</sup>.

Existe debate sobre si la estimación del FG mediante la cistatina C es dependiente de factores no renales tales como el uso de esteroides, malignidad, enfermedad tiroidea o recuento de leucocitos<sup>167</sup>. Algunos autores han comunicado

que la cistatina C aumenta en pacientes con enfermedades malignas activas<sup>168-171</sup> mientras que otros no han demostrado esta asociación<sup>147,172,173</sup>.

Similar controversia existe en relación con el efecto independiente del tratamiento con esteroides y recuento de leucocitos en los niveles de cistatina C<sup>132,167,174</sup>. Aunque la concentración sérica de cistatina C puede estar levemente elevada y de forma reversible en pacientes que reciben tratamiento corticoideo, la cistatina C es sensible para detectar precozmente un descenso moderado del FG en niños con cáncer.

Un estudio evalúa cambios en la cistatina C sérica en dos poblaciones pediátricas diferentes, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) y LAL, que reciben corticoides (monoterapia) en una dosis acumulativa similar. Constatan un aumento significativo de cistatina C en el grupo de PTI y no en el grupo de leucemia. Los autores sugieren, además, que en pacientes en tratamiento corticoideo, la cistatina C es un marcador más sensible que la creatinina sérica o métodos basados en la creatinina para evaluar la función renal glomerular. En su estudio determinan el FG mediante la ecuación de Counahan-Barrat<sup>174</sup>.

Por otra parte, diversos estudios dicen que la inflamación, los corticoides y otros fármacos influyen en los niveles séricos de cistatina C<sup>175-183</sup>.

En el trabajo de Krawczuk-Rybak los niveles de cistatina C no se modificaron durante el tratamiento con glucocorticoides en niños con leucemia linfoblástica aguda<sup>153</sup>.

Nosotros determinamos la cistatina C fuera del proceso agudo, en el control 2, momento en el cual no reciben corticoterapia, siendo todos los valores normales. En dicho control ninguno de nuestros pacientes sufre una enfermedad aguda y, por lo tanto, evitamos el posible efecto de la inflamación en la determinación de cistatina C. Nosotros no hemos determinado otros marcadores de inflamación. Un paciente recibe tratamiento con tiroxina por hipotiroidismo. En nuestro estudio llama la atención que observamos un descenso leve del FGe y sin embargo la determinación sérica de cistatina C es normal.

En la literatura no se ha encontrado relación de la cistatina C con fármacos de uso frecuente: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o cotrimoxazol<sup>179</sup>.

En doce de nuestros pacientes la determinación sérica de cistatina C se efectuó bajo profilaxis con cotrimoxazol y todos ellos han tenido valores normales.

El objetivo de este trabajo no es evaluar el deterioro agudo de la función renal en el contexto del tratamiento quimioterápico en pacientes con LAL pero nos parece adecuado sugerir la determinación sérica de cistatina C en aquellas circunstancias en las que detectamos un retraso de eliminación del MTX.

Esta sugerencia está respaldada por el hecho de que la cistatina C es más sensible que la creatinina en la detección precoz de la insuficiencia renal aguda al elevarse sus valores plasmáticos entre 36 y 48 horas antes de que lo haga la creatinina sérica<sup>184</sup>. Recordemos que la creatinina sérica no se eleva hasta que el FG disminuye un 50% (zona ciega de la creatinina).

En relación con los resultados derivados de la farmacogenética, no podemos establecer conclusiones dado el escaso número de pacientes.

En la fase de consolidación de la LAL se administran altas dosis de MTX. Asumiendo que la toxicidad inducida por este régimen quimioterápico puede estar relacionada con variantes en los genes implicados en el metabolismo del MTX, la identificación de estos cambios genéticos podría contribuir a individualizar el tratamiento para reducir la toxicidad<sup>185</sup>.

La 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR) cataliza la reducción de 5,10-metilenotetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato. Los polimorfismos de MTHFR C677T y A1298G han sido asociados con una disminución de la actividad de MTHFR y con aumento de los niveles de homocisteína<sup>186,187</sup>. Los resultados son contradictorios en cuanto a vincular estos polimorfismos con riesgo de recaída y toxicidad en pacientes pediátricos con LAL<sup>188</sup>.

En un estudio multicéntrico del año 2012, que incluye pacientes de nuestro hospital, se concluye que un genotipo desfavorable (homocigotos o doble heterocigotos para las mutaciones 677T y/o 1298C), que implica una disminución de la actividad de MTHFR, se asocia de forma estadísticamente significativa con

unos niveles más elevados de creatinina sérica, a pesar de disminuir la dosis de MTX a 3 g/m<sup>2</sup>. Se observó que la disminución de dosis de MTX por genotipo desfavorable se relacionaba con una menor supervivencia libre de evento, definido como recaída o éxitus de cualquier etiología. En base a este estudio, a los últimos 8 pacientes incluidos en el protocolo SHOP-2005 a partir de la publicación, no se les aplicó la disminución de dosis de MTX<sup>189</sup>.

Una paciente de nuestra serie tuvo leucoencefalopatía. No tenía al debut una afectación del FGe ni tampoco datos ecográficos sugestivos de afectación renal y tuvo una correcta curva de eliminación del MTX. No había recibido radioterapia sobre SNC. La determinación sérica de homocisteína fue normal.

El MTX puede causar toxicidad neurológica aguda, subaguda y a largo plazo. Probablemente la neurotoxicidad es debida a la disrupción de la homeostasis del folato a nivel del SNC y/o daño neuronal directo. Polimorfismos germinales pueden contribuir a la leucoencefalopatía y neurotoxicidad inducida por el MTX y se han incluido variantes en GSTP1, MTHFR y SHMT1 si bien la evidencia científica al respecto es muy débil.

Como factores de riesgo en LAL para desarrollar neurotoxicidad, en niños tratados con MTXAD, se describen: edad mayor a 10 años, grupo de riesgo intermedio/alto de LAL y una ratio elevada entre niveles de MTX a 42 horas/dosis de ácido folínico<sup>60</sup>.

La aminofilina es un fármaco candidato para la profilaxis secundaria de la neurotoxicidad inducida por el MTX (vía de la inhibición competitiva de la adenosina) pero el beneficio de esta modalidad es incierto<sup>60,190,191</sup>.

La evolución global del paciente a lo largo de todo el seguimiento también ha sido favorable con FGe (ecuación Schwartz 2009) de 109 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (a los 2 años y 10 meses del debut).

Un paciente de nuestra serie con LAL-T tuvo un SLT constatado a las 12 horas del inicio del tratamiento corticoideo, a pesar de la administración de hiperhidratación alcalinizante y agente hipouricemiante (alopurinol).

Nuestro paciente cumplió con criterios de SLT clínico: hiperpotasemia, hiperfosforemia, hipocalcemia y elevación de la creatinina sérica. Mantuvo uratos dentro de los valores de referencia en todo momento. Ello podría explicarse por el hecho de que recibió rasburicasa desde el inicio.

La disfunción renal en el contexto de síndrome de lisis tumoral puede ser multifactorial: uropatía obstructiva por cristales de ácido úrico, nefrocalcinosis por fosfato cálcico, infiltración renal por la leucemia, xantinuria, obstrucción ureteral, drogas nefrotóxicas y/o depleción del volumen intravascular.

En nuestro paciente no descartamos infiltración leucémica renal teniendo en cuenta la información de las exploraciones por imagen (ecografía y TC abdominal). Yetgin et al. encuentra que una ecografía renal anormal se asocia con infiltración leucémica renal en LAL con inmunofenotipo T<sup>154</sup>.

La evolución global del paciente a lo largo de todo el seguimiento ha sido favorable con FGe (ecuación Schwartz 2009) de 107 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (a los 2 años y 9 meses del debut).

El protocolo SHOP-2005 mejora la supervivencia libre de evento con respecto a los protocolos previos. El cambio de tratamiento más destacable en el protocolo SHOP-2005 con respecto al SHOP-99 es el incremento de dosis de MTX (de 3 a 5 g/m<sup>2</sup>).

Teniendo en cuenta que nuestro objetivo principal es valorar el posible incremento de la toxicidad renal al aumentar la dosis de MTX, pensamos que es importante resaltar el hecho de que la evolución de la creatinina sérica y del FGe no cambia de forma estadísticamente significativa en función de la dosis de MTX ni tampoco hay diferencias en el promedio de creatinina en función de la dosis de MTX.

Por lo tanto, con las limitaciones que implica el disponer de un número reducido de pacientes, podemos concluir que el protocolo SHOP-2005 no implica un aumento significativo de toxicidad glomerular con respecto al protocolo SHOP-99.

Debido a las medidas preventivas adoptadas durante la quimioterapia, el desarrollo de un deterioro renal clínicamente significativo es poco frecuente. Sin embargo una leve afectación glomerular subclínica se detecta en un número no

despreciable de pacientes. Se requiere un seguimiento a largo plazo ya que el FG parece deteriorarse a medida que aumenta el seguimiento.

Dado el carácter progresivo y su repercusión sobre el crecimiento y la nutrición, el diagnóstico precoz de la enfermedad renal crónica en pediatría es fundamental para poder instaurar medidas eficaces de tratamiento. La determinación aislada de la creatinina sérica puede ser insuficiente para detectar la fase G2 de la enfermedad renal crónica (FG entre 60 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Consideramos una herramienta útil para el seguimiento la determinación de creatinina sérica junto con una ecuación de estimación, así como la determinación de proteinuria en una muestra aislada de orina. La cistatina C sérica estaría indicada en casos seleccionados.

Las ecuaciones de estimación del FG necesitan ser adaptadas para corregir diferencias en el hábito corporal, sexo, pubertad, infancia y prematuridad.

Como resultado de estudios recientes, la utilidad de las ecuaciones de estimación continúa mejorando con la adición de nuevos marcadores endógenos que previamente no se medían<sup>94,95,69</sup>. No disponemos en la actualidad de ninguna ecuación para monitorizar cambios agudos en el FG pero las ecuaciones publicadas en el estudio CKiD<sup>94</sup> (entre ellas, la de Schwartz 2009 utilizada en nuestros pacientes) nos permite determinar cambios longitudinales en el FG con el tiempo.





## 13. IMPLICACIONES PRACTICAS

### 13.1. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN GLOMERULAR

Con la nueva ecuación de HSP-09 consideramos que mejoramos la evaluación de la función renal glomerular ya que:

- Hemos introducido un factor de corrección a la ecuación de Schwartz a partir de la correlación que hemos hallado entre creatinina enzimática y creatinina Jaffe. Esta corrección nos permite utilizar directamente la ecuación con nuestro valor de creatinina por Jaffe. Esto es sumamente importante para nuestra práctica clínica diaria.
- Si no hubiéramos corregido la ecuación pero hubiéramos introducido en la misma el valor de la creatinina por Jaffe, estaríamos incurriendo en una sobreestimación del FG del 6,8%, y, evidentemente, de esta forma, lo estamos obviando.
- En principio, el estudio de correlación no tiene por qué variar mucho entre laboratorios si los métodos/proveedores son los mismos. Con lo cual nuestra ecuación de estimación puede ser útil para otros clínicos.

### 13.2. PROPUESTA DE SEGUIMIENTO NEFROLÓGICO

En general, los protocolos de tratamiento para niños con cáncer indican estudio de la función renal antes y durante el tratamiento, pero menos frecuentemente aconsejan una monitorización nefrológica de cara a evaluar posible toxicidad una vez finalizado el tratamiento<sup>136,137</sup>

Teniendo en cuenta el potencial riesgo cardiovascular que implica la ERC, una manera de evitarlo o minimizarlo es haciendo un diagnóstico precoz de la enfermedad renal crónica.

La propuesta implica optimizar los recursos disponibles que nos lleven a un mejor seguimiento nefrológico sin la necesidad de analíticas sanguíneas adicionales (Anexo 11).

Los dos elementos incluidos en las guías KDIGO que determinan el pronóstico de la ERC son el filtrado glomerular y la albuminuria<sup>63</sup>.

Se recomienda la determinación de creatinina sérica y la estimación del FG mediante ecuaciones (1A) que para nuestra población pediátrica serían la de Schwartz 2009 y la de HSP-09.

Sugerimos la determinación del FG mediante marcadores exógenos en aquellas circunstancias en las cuales necesitemos conocer el FG exacto dado que será decisivo de cara a establecer opciones de tratamiento (2B).

Si bien la determinación de cistatina C tiene una serie de ventajas con respecto a la creatinina sérica, no disponemos de evidencia científica suficiente como para implementar de forma generalizada la determinación de este marcador endógeno. Sugerimos la determinación de cistatina C en aquellas circunstancias en las cuales no es adecuado la utilización de ecuaciones de estimación basadas en la creatinina (2B): situaciones en las que la función renal es inestable (insuficiencia renal aguda), niños con desviaciones importantes del índice de masa corporal, amputaciones, paraplejía, enfermedades musculares o neuromusculares y con malnutrición importante. También cuando detectemos una elevación progresiva de la creatinina sérica.

Es deseable que la medida de la concentración sérica de cistatina C se acompañe de una estimación del FG (2C). Consideramos que las ecuaciones recientemente publicadas que incorporan cistatina C sérica estandarizada necesitan ser suficientemente validadas<sup>97,101,102</sup>. La información disponible indica que las

ecuaciones que incluyen ambos marcadores son las que ofrecen mayor precisión, las que muestran una mejor correlación con el FG medido<sup>94,95</sup> aunque la evidencia es limitada por el pequeño tamaño muestral y la ausencia de una validación externa<sup>102</sup>.

En la actualidad disponemos de una ecuación de estimación que incluye creatinina y cistatina C sérica determinadas ambas por procedimientos estandarizados<sup>101</sup>.

La idea es incorporar al seguimiento nefrológico de nuestros pacientes hematológicos una ecuación de estimación que incluya ambos marcadores endógenos, cuando aquella esté suficientemente validada.

Sugerimos la determinación de proteinuria en una muestra de orina (2B). Recomendamos la determinación de los cocientes albúmina/creatinina y proteínas/creatinina junto con la concentración de albúmina y proteínas más que la concentración sola de albúmina y proteínas (1B).

No existen estudios prospectivos que evalúen a largo plazo el riesgo de hipertensión arterial en pacientes que hayan recibido MTXAD. No obstante, sugerimos la determinación de la presión arterial al menos una vez al año, ya que la hipertensión arterial puede ser indicador de daño renal así como de síndrome metabólico, que está aumentando en pacientes que sobreviven a enfermedades malignas<sup>136,152</sup>.



## 14. CONCLUSIONES

### ✚ Objetivo general.-

**Evaluar la posible nefrotoxicidad glomerular tardía de los protocolos de tratamiento de leucemia aguda linfoblástica (SHOP-99 y SHOP-2005), teniendo en cuenta el incremento de dosis de MTX en el protocolo SHOP-2005 con respecto al SHOP-99.**

- ✓ En esta serie de pacientes con LAL evidenciamos una disminución del filtrado glomerular en el 22,2 % siendo leve en todos los casos.
- ✓ Dicha disminución se ha observado en ambos grupos de pacientes: en un 15,8% del grupo del protocolo SHOP-99 y en un 26,9% del grupo del protocolo SHOP-2005.
- ✓ La evolución del FGe no es estadísticamente diferente en función del grupo de riesgo ni tampoco en función de la dosis de MTX.
- ✓ El incremento de dosis de MTX en el protocolo SHOP-2005 no se ha traducido en una disminución significativa del FGe según KDIGO.
- ✓ Hemos constatado también una albuminuria moderadamente aumentada en un 6,6% de los pacientes, teniendo todos ellos un FGe normal.
- ✓ Dicha albuminuria se ha observado sólo en pacientes del protocolo SHOP-99, representando un 15,8% en este grupo.
- ✓ Globalmente, hemos detectado algún marcador de daño renal (disminución del FGe o aumento de albuminuria) en el 28,8% de los pacientes.

## **✚ Objetivos específicos.-**

**Establecer una ecuación de estimación del FG basada en procedimientos de creatinina estandarizada, consistente en una adaptación de la fórmula de Schwartz 2009 y evitar el incremento del coste económico que supondría la utilización del método enzimático.**

- ✓ Hemos generado una ecuación de estimación del FG basada en la creatinina (HSP-09), que es aplicable a pacientes pediátricos con cualquier patología.

**Comparar la evolución del FGe de nuestros pacientes según ambas ecuaciones, la ecuación de Schwartz 2009 y la nueva ecuación generada.**

- ✓ La nueva ecuación generada en este trabajo evita en nuestros pacientes una sobreestimación del FG en un 6,8%, con lo cual mejoramos la evaluación de la función renal glomerular.

## 15. BIBLIOGRAFÍA

1. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1030–43.
2. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Jan 12;354(2):166–78.
3. Pui CH. Childhood Leukemias. Pui C-H, editor. *Childhood Leukemias*, Second Edition. 2006. 439-472.
4. Wynn RF. Pediatric Hematology and Oncology. Estlin EJ, Gilbertson RJ, Wynn RF, editors. *Pediatric Hematology and Oncology: Scientific Principles and Clinical Practice*. Wiley-Blackwell; 2010. 75-94.
5. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jan;44(1):77–83.
6. Cheuk DKL, Chiang AKS, Chan GCF, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Jan;8:CD006945.
7. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004 Oct;127(1):3–11.
8. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med*. 1993 Feb;94(2):133–9.
9. Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate. UpToDate 2014. [consultado 18 Jun 2015. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose-methotrexate?source=search\\_result&search=methotrexate+and+acute+lymphoblastic+leukemia&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-and-toxicity-of-high-dose-methotrexate?source=search_result&search=methotrexate+and+acute+lymphoblastic+leukemia&selectedTitle=1%7E150).
10. Djerassi I, Sun Kim J, Shulman K. High dose methotrexate citrovorum factor rescue in the management of brain tumors. *Cancer Treat Rep*. 1977;61(4):691–4.
11. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11(Lv):694–703.
12. Walling J. From methotrexate to pemetrexed and beyond. A review of the pharmacodynamic and clinical properties of antifolates. *Invest New Drugs*. 2006 Jan;24(1):37–77.

13. Matherly LH, Goldman DI. Membrane transport of folates. *Vitam Horm.* 2003 Jan;66:403–56.
14. Goldman ID, Matherly LH. The cellular pharmacology of methotrexate. *Pharmacol Ther.* 1985 Jan;28(1):77–102.
15. Kamen B. Folate and antifolate pharmacology. *Semin Oncol.* 1997 Oct;24(5 Suppl 18):S18–30 – S18–39.
16. Ackland SP, Schilsky RL. High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J Clin Oncol.* 1987 Dec;5(12):2017–31.
17. Jolivet J, Chabner BA. Intracellular pharmacokinetics of methotrexate polyglutamates in human breast cancer cells. Selective retention and less dissociable binding of 4-NH<sub>2</sub>-10-CH<sub>3</sub>-pteroylglutamate<sup>4</sup> and 4-NH<sub>2</sub>-10-CH<sub>3</sub>-pteroylglutamate<sup>5</sup> to dihydrofolate reductase. *J Clin Invest.* 1983 Sep;72(3):773–8.
18. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem.* 1996 Aug;42(8 Pt 2):1322–9.
19. Bleyer WA. Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. *Cancer Treat Rev.* 1977 Jun;4(2):87–101.
20. Green MR, Chowdhary S, Lombardi KM, Chalmers LM, Chamberlain M. Clinical utility and pharmacology of high-dose methotrexate in the treatment of primary CNS lymphoma. *Expert Rev Neurother.* 2006 May;6(5):635–52.
21. Vazquez A, Tedeschi PM, Bertino JR. Overexpression of the mitochondrial folate and glycine-serine pathway: a new determinant of methotrexate selectivity in tumors. *Cancer Res.* 2013 Jan 15;73(2):478–82.
22. Goldin A, Venditti JM, Kline I, Mantel N. Eradication of leukaemic cells (L1210) by methotrexate and methotrexate plus citrovorum factor. *Nature.* 1966 Dec 31;212(5070):1548–50.
23. Radtke S, Zolk O, Renner B, Paulides M, Zimmermann M, Möricke A, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2013 Jun 27;121(26):5145–53.
24. Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(1):44–9.
25. Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1986 Jan;11(3):223–35.



26. Basin KS, Escalante A, Beardmore TD. Severe pancytopenia in a patient taking low dose methotrexate and probenecid. *J Rheumatol.* 1991 Apr;18(4):609–10.
27. Cassano WF. Serious methotrexate toxicity caused by interaction with ibuprofen. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1989 Jan;11(4):481–2.
28. Furst DE, Herman RA, Koehnke R, Ericksen N, Hash L, Riggs CE, et al. Effect of aspirin and sulindac on methotrexate clearance. *J Pharm Sci.* 1990 Sep;79(9):782–6.
29. Santucci R, Levêque D, Lescoute A, Kemmel V, Herbrecht R. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors. *Anticancer Res.* 2010 Sep;30(9):3807–10.
30. Joerger M, Huitema ADR, van den Bongard HJGD, Baas P, Schornagel JH, Schellens JHM, et al. Determinants of the elimination of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate following high-dose infusional therapy to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Jul;62(1):71–80.
31. Thomas MH, Gutterman LA. Methotrexate toxicity in a patient receiving trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Rheumatol.* 1986 Apr;13(2):440–1.
32. Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):1951–60.
33. Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, Whitlock J. How I treat all in down's syndrome: Pathobiology and management. *Blood.* 2014;123(1):35–40.
34. Jacobs SA, Stoller RG, Chabner BA, Johns DG. 7-Hydroxymethotrexate as a urinary metabolite in human subjects and rhesus monkeys receiving high dose methotrexate. *J Clin Invest.* 1976 Mar;57(2):534–8.
35. Lankelma J, van der Klein E, Ramaekers F. The role of 7-hydroxymethotrexate during methotrexate anti-cancer therapy. *Cancer Lett.* 1980 Apr;9(2):133–42.
36. Smeland E, Fuskevåg OM, Nymann K, Svendesn JS, Olsen R, Lindal S, et al. High-dose 7-hydromethotrexate: acute toxicity and lethality in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1996 Jan;37(5):415–22.
37. Grönroos M, Chen M. Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(5):624–9.
38. Bleyer WA. The clinical pharmacology of methotrexate: new applications of an old drug. *Cancer.* 1978 Jan;41(1):36–51.

39. Donehower RC, Hande KR, Drake JC, Chabner BA. Presence of 2,4-diamino-N<sup>10</sup>-methylptericoic acid after high-dose methotrexate. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;26(1):63–72.
40. Relling M V., Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol.* 1994;12:1667–72.
41. Sasaki K, Tanaka J, Fujimoto T. Theoretically required urinary flow during high-dose methotrexate infusion. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1984 Jan;13(1):9–13.
42. Kinoshita A, Kurosawa Y, Kondoh K, Suzuki T, Manabe A, Inukai T, et al. Effects of sodium in hydration solution on plasma methotrexate concentrations following high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003 Mar;51(3):256–60.
43. Christensen ML, Rivera GK, Crom WR, Hancock ML, Evans WE. Effect of hydration on methotrexate plasma concentrations in children with acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 1988 May;6(5):797–801.
44. Sand TE, Jacobsen S. Effect of urine pH and flow on renal clearance of methotrexate. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981 Jan;19(6):453–6.
45. Skärby T, Jönsson P, Hjorth L, Behrentz M, Björk O, Forestier E, et al. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003 Apr;51(4):311–20.
46. Aumente D, Buelga DS, Lukas JC, Gomez P, Torres A, García MJ. Population pharmacokinetics of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:1227–38.
47. Joannon P, Oviedo I, Campbell M, Tordecilla J. High-dose methotrexate therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: lack of relation between serum methotrexate concentration and creatinine clearance. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Jul;43(1):17–22.
48. Kovács GT, Paál C, Somló P, Koós R, Schuler D, Borsi JD. Proteinuria due to suboptimal hydration with high-dose methotrexate therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993 Jan;33(3):262–3.
49. Isoda T, Ito S, Kajiwara M, Nagasawa M. Successful high-dose methotrexate chemotherapy in a patient with acute lymphocytic leukemia who developed acute renal failure during the initial treatment. *Pediatr Int.* 2007 Dec;49(6):1018–9.

50. Mikkelsen T. Extended duration of prehydration does not prevent nephrotoxicity or delayed drug elimination in high-dose methotrexate infusions: A prospectively randomized cross. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(2):297–301.
51. Treviño LR, Shimasaki N, Yang W, Panetta JC, Cheng C, Pei D, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):5972–8.
52. Rau T, Erney B, Göres R, Eschenhagen T, Beck J, Langer T. High-dose methotrexate in pediatric acute lymphoblastic leukemia: impact of ABCC2 polymorphisms on plasma concentrations. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Nov;80(5):468–76.
53. Ramsey L, Bruun G, Yang W. Rare versus common variants in pharmacogenetics: SLCO1B1 variation and methotrexate disposition. *Genome Res*. 2012;22(1):1–8.
54. Frei E, Blum RH, Pitman SW, Kirkwood JM, Henderson IC, Skarin AT, et al. High dose methotrexate with ácido folínico rescue. Rationale and spectrum of antitumor activity. *Am J Med*. 1980 Mar;68(3):370–6.
55. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, Goorin AM, Gorka C, Link M, et al. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose ácido folínico and thymidine. *J Clin Oncol*. 1983 Mar;1(3):208–16.
56. Stark AN, Jackson G, Carey PJ, Arfeen S, Proctor SJ. Severe renal toxicity due to intermediate-dose methotrexate. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989 Jan;24(4):243–5.
57. Ruymann FB, Mosijczuk AD, Sayers RJ. Hepatoma in a child with methotrexate-induced hepatic fibrosis. *JAMA*. 1977 Dec 12;238(24):2631–3.
58. Fried M, Kalra J, Ilardi CF, Sawitsky A. Hepatocellular carcinoma in a long-term survivor of acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1987 Nov 15;60(10):2548–52.
59. Kumari TP, Shanvas A, Mathews A, Kusumakumary P. Hepatocellular carcinoma: a rare late event in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2000 Jan;22(3):289–90.
60. Bhojwani D, Sabin ND, Pei D, Yang JJ, Khan RB, Panetta JC, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):949–59.
61. Alkins SA, Byrd JC, Morgan SK, Ward FT, Weiss RB. Anaphylactoid reactions to methotrexate. *Cancer*. 1996 May 15;77(10):2123–6.

62. Foundation NK. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
63. Group KDIGO (KDIGO) CKDW. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.
64. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073–81.
65. Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1341–52.
66. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80(1):93–104.
67. Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens.* 1999 Mar;17(3):309–17.
68. Filler G, Yasin A, Medeiros M. Methods of assessing renal function. *Pediatr Nephrol.* 2014 Feb;29(2):183–92.
69. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov;4(11):1832–43.
70. Montañés Bermúdez R, Gràcia Garcia S, Fraga Rodríguez GM, Escribano Subias J, Díez de Los Ríos Carrasco MJ, Alonso Melgar A, et al. [Consensus document: recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in children]. *An Pediatr (Barc).* 2014 May;80(5):326.e1–326.e13.
71. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, Vandewynckele E, Croes K, Martens F. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta.* 2008 Oct;396(1-2):49–55.
72. Gomez P, Coca C, Vargas C, Acebillo J, Martinez A. Normal reference-intervals for 20 biochemical variables in healthy infants, children, and adolescents. *Clin Chem.* 1984 Mar;30(3):407–12.
73. Myers GL, Miller WG, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report

- from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem*. 2006;52(1):5–18.
74. Dodder NG, Tai SS-C, Sniegowski LT, Zhang NF, Welch MJ. Certification of creatinine in a human serum reference material by GC-MS and LC-MS. *Clin Chem*. 2007 Sep;53(9):1694–9.
  75. Siekmann L. Determination of creatinine in human serum by isotope dilution-mass spectrometry. Definitive methods in clinical chemistry, IV. *J Clin Chem Clin Biochem fur Klin Chemie und Klin Biochem*. 1985 Mar;23(3):137–44.
  76. Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, Henny J, Queralto J, Kairisto V, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations: assessment of available data for global application. *Clin Chem*. 2008 Mar;54(3):559–66.
  77. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest*. 1985 Apr;45(2):97–101.
  78. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, Janas M, Kaila M, Kouri T. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2000 Nov;15(1-2):105–8.
  79. Finney H, Newman DJ, Thakkar H, Fell JM, Price CP. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. *Arch Dis Child*. 2000;82(1):71–5.
  80. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2005;38(1):1–8.
  81. Hari P, Bagga A, Mahajan P, Lakshmy R. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels. *Pediatr Nephrol*. 2007 Oct;22(10):1757–61.
  82. Sharma AP, Kathiravelu A, Nadarajah R, Yasin A, Filler G. Body mass does not have a clinically relevant effect on cystatin C eGFR in children. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Feb;24(2):470–4.
  83. Codoner-Franch P, Ballester-Asensio E, Martinez-Pons L, Vallecillo-Hernandez J, Navarro-Ruiz A, del Valle-Perez R. Cystatin C, cardiometabolic risk, and body composition in severely obese children. *Pediatr Nephrol*. 2011 Feb;26(2):301–7.
  84. Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1777–85.

85. Bacchetta J, Cochat P, Rognant N, Ranchin B, Hadj-Aissa A, Dubourg L. Which creatinine and cystatin C equations can be reliably used in children? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Mar;6(3):552–60.
86. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):221–6.
87. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*. 2002 May;48(5):699–707.
88. Roos JF, Doust J, Tett SE, Kirkpatrick CM. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children--a meta-analysis. *Clin Biochem*. 2007 Mar;40(5-6):383–91.
89. Andersen TB, Eskild-Jensen A, Frokiaer J, Brochner-Mortensen J. Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin C replace established methods? A review. *Pediatr Nephrol*. 2009 May;24(5):929–41.
90. Grubb A, Blirup-Jensen S, Lindstrom V, Schmidt C, Althaus H, Zegers I, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Nov;48(11):1619–21.
91. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr SA. A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived From Body Length and Plasma Creatinine The online version of this article, along with updated information and services , is located on the World Wide Web at : Estimate of Glomerular Filt. *Pediatrics*. 1976;58(2):259–63.
92. Counahan R, Chantler C, Ghazali S, Kirkwood B, Rose F, Barratt TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma creatinine concentration in children. *Arch Dis Child*. 1976 Nov;51(11):875–8.
93. Léger F, Bouissou F, Coulais Y, Tafani M, Chatelut E. Estimation of glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol*. 2002 Nov;17(11):903–7.
94. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady B a, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):629–37.
95. Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS, Moxey-Mims M, Dharnidharka VR, Warady BA, et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. *Kidney Int*. 2012;82(4):445–53.
96. Gao A, Cachat F, Faouzi M, Bardy D, Mosig D, Meyrat BJ, et al. Comparison of the glomerular filtration rate in children by the new revised

- Schwartz formula and a new generalized formula. *Kidney Int.* 2013 Mar;83(3):524–30.
97. Grubb A, Horio M, Hansson LO, Björk J, Nyman U, Flodin M, et al. Generation of a new cystatin C-based estimating equation for glomerular filtration rate by use of 7 assays standardized to the international calibrator. *Clin Chem.* 2014;60(7):974–86.
  98. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem.* 2005;51(8):1420–31.
  99. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, et al. Derivation and validation of cystatin C-based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(2):221–30.
  100. Mattman A, Eintracht S, Mock T, Schick G, Seccombe DW, Hurley RM, et al. Estimating pediatric glomerular filtration rates in the era of chronic kidney disease staging. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Feb;17(2):487–96.
  101. Chehade H, Cachat F, Jannot A-S, Meyrat B-J, Mosig D, Bardy D, et al. New Combined Serum Creatinine and Cystatin C Quadratic Formula for GFR Assessment in Children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):54–63.
  102. Berg UB, Nyman U, Bäck R, Hansson M, Monemi KÅ, Herthelius M, et al. New standardized cystatin C and creatinine GFR equations in children validated with inulin clearance. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(8):1317–26.
  103. Bouvet Y, Bouissou F, Coulais Y, Seronie-Vivien S, Tafani M, Decramer S, et al. GFR is better estimated by considering both serum cystatin C and creatinine levels. *Pediatr Nephrol.* 2006 Sep;21(9):1299–306.
  104. Filler G, Lepage N. Should the Schwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol.* 2003 Oct;18(10):981–5.
  105. Hoste L, Dubourg L, Selistre L, De Souza VC, Ranchin B, Hadj-Aïssa A, et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 May;29(5):1082–91.
  106. Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, Mak R, Schwartz G, et al. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Sep;1(5):1006–15.
  107. Copelovitch L, Warady B a., Furth SL. Insights from the chronic kidney disease in children (CKiD) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):2047–53.

108. Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady B a, Furth SL. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(6):1002–11.
109. Bueva A, Guignard JP. Renal function in preterm neonates. *Pediatr Res.* 1994 Nov;36(5):572–7.
110. Gallini F, Maggio L, Romagnoli C, Marrocco G, Tortorolo G. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age < or = 32 weeks. *Pediatr Nephrol.* 2000 Dec;15(1-2):119–24.
111. Vieux R, Hascoet JM, Merdarius D, Fresson J, Guillemin F. Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):e1186–92.
112. Guignard JP, Torrado A, Da Cunha O, Gautier E. Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J Pediatr.* 1975;87(2):268–72.
113. Schwartz GJ BLSA. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(3):571–90.
114. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Escaping the correction for body surface area when calculating glomerular filtration rate in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Sep;35(9):1669–72.
115. Piepsz A, Tondeur M, Ham H. Revisiting normal (51)Cr-ethylenediaminetetraacetic acid clearance values in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(12):1477–82.
116. Piepsz A, Pintelon H, Ham HR. Estimation of normal chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid clearance in children. *Eur J Nucl Med.* ; 1994;21(1):12–6.
117. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978 Jul;93(1):62–6.
118. Miller S a., Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
119. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem.* 1991 May;37(5):695–700.
120. Bargnoux AS, Boutten A, Cambillau M, Carlier MC, Cavalier E, Cristol JP, et al. Recommendations for the selection and alignment techniques for the determination of creatinine. *Ann Biol Clin (Paris).* 2011;69(1):9–16.



121. Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. *Clin Chem*. 2009 Mar;55(3):549–58.
122. Greenberg N, Roberts WL, Bachmann LM, Wright EC, Dalton RN, Zakowski JJ, et al. Specificity characteristics of 7 commercial creatinine measurement procedures by enzymatic and Jaffe method principles. *Clin Chem*. 2012 Feb;58(2):391–401.
123. Pieroni L, Delanaye P, Boutten A, Bargnoux AS, Rozet E, Delatour V, et al. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays. *Clin Chim Acta*. 2011 Nov 20;412(23-24):2070–5.
124. Boutten A, Bargnoux A-S, Carlier M-C, Delanaye P, Rozet E, Delatour V, et al. Enzymatic but not compensated Jaffe methods reach the desirable specifications of NKDEP at normal levels of creatinine. Results of the French multicentric evaluation. *Clin Chim Acta*. 2013 Apr 18;419:132–5.
125. Allegaert K, Kuppens M, Mekahli D, Levtchenko E, Vanstapel F, Vanhole C, et al. Creatinine reference values in ELBW infants: impact of quantification by Jaffe or enzymatic method. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Sep;25(9):1678–81.
126. Panteghini M. Enzymatic assays for creatinine: time for action. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;241:84–8.
127. Delanghe JR, Cobbaert C, Harmoinen A, Jansen R, Laitinen P, Panteghini M. Focusing on the clinical impact of standardization of creatinine measurements: a report by the EFCC Working Group on Creatinine Standardization. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Jun;49(6):977–82.
128. Johnson DW, Jones GR, Mathew TH, Ludlow MJ, Doogue MP, Jose MD, et al. Chronic kidney disease and automatic reporting of estimated glomerular filtration rate: new developments and revised recommendations. *Med J Aust*. 2012;197(4):224–5.
129. Considerations for Pediatric Patients - National Kidney Disease Education Program (NKDEP) [Internet]. [cited 2015 Aug 28]. Available from: <http://nkdep.nih.gov/identify-manage/pediatric-patients.shtml>
130. Schwartz GJ, Furth S, Cole SR, Warady B, Muñoz A. Glomerular filtration rate via plasma iothexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children. *Kidney Int*. 2006;69(11):2070–7.
131. Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: iothexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl*. 1994 Nov;47:S17–9.

132. Grönroos MH, Jahnukainen T, Irjala K, Härkönen R, Hurme S, Möttönen M, et al. Comparison of glomerular function tests in children with cancer. *Pediatr Nephrol.* 2008 May;23(5):797–803.
133. Staples A, LeBlond R, Watkins S, Wong C, Brandt J. Validation of the revised Schwartz estimating equation in a predominantly non-CKD population. *Pediatr Nephrol.* 2010 Nov;25(11):2321–6.
134. Laskin BL, Nehus E, Goebel J, Khoury JC, Davies SM, Jodele S. Cystatin C-estimated glomerular filtration rate in pediatric autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(11):1745–52.
135. Bodge MN, Culos K a., Haider SN, Thompson MS, Savani BN. Preparative Regimen Dosing for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Hepatic Impairment: Analysis of the Literature and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(7):622–9.
136. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE, Group CO. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(6):724–31.
137. Blufpand H, Hes N. Diversity in renal function monitoring and dose modifications during treatment for childhood cancer: A call for standardization. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(2):337–44.
138. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Mar 6;10(3):382–9.
139. Gowrishankar M, VanderPluym C, Robert C, Bamforth F, Gilmour S, Senthilselvan A. Value of serum cystatin C in estimating renal function in children with non-renal solid organ transplantation. *Pediatr Transplant.* 2015 Feb;19(1):27–34.
140. Hogg RJ, Furth S, Lemley K V, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1416–21.
141. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15;139(2):137–47.
142. Uzunova L, Wong A, Messahel B, Murray MJ. No correlation between estimated and actual glomerular filtration rates in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jul;62(7):1301–2.

143. Bernhardt MB, Moffett BS, Johnson M, Tam VH, Thompson P GK. Agreement among measurements and estimations of glomerular filtration in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(1):80–4.
144. Bárdi E, Oláh A V, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, et al. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Nov;43(6):668–73.
145. Bárdi E, Bobok I, Oláh A V, Oláh E, Kappelmayer J, Kiss C. Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer. *Pediatr Nephrol*. 2004 Oct;19(10):1145–7.
146. Skinner R, Cole M, Pearson AD, Keir MJ, Price L, Wyllie RA, et al. Inaccuracy of glomerular filtration rate estimation from height/plasma creatinine ratio. *Arch Dis Child*. 1994 May;70(5):387–90.
147. Blufpand HN, Tromp J, Abbink FCH, Stoffel-Wagner B, Bouman AA, Schouten-van Meeteren AYN, et al. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Aug;57(2):262–7.
148. Goren MP, Baker DK, Shenep JL. Vancomycin does not enhance amikacin-induced tubular nephrotoxicity in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1989 May;8(5):278–82.
149. Goren MP, Viar MJ, Shenep JL, Wright RK, Baker DK, Kalwinsky DK. Monitoring serum aminoglycoside concentrations in children with amphotericin B nephrotoxicity. *Pediatr Infect Dis J*. 1988 Oct;7(10):698–703.
150. Keeney RE, Kirk LE, Bridgen D. Acyclovir tolerance in humans. *Am J Med*. 1982 Jul 20;73(1A):176–81.
151. Kaya Z, Gursel T, Bakkaloglu S a, Kocak U, Atasever T, Oktar SO. Evaluation of renal function in Turkish children receiving BFM-95 therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Jun;24(4):257–67.
152. Grönroos M, Jahnukainen T. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(4):535–9.
153. Krawczuk-Rybak M, Kuźmicz M, Wysocka J. Renal function during and after treatment for acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Nephrol*. 2005 Jun;20(6):782–5.
154. Yetgin S, Olgar S, Aras T, Cetin M, Düzova A, Beylergil V, et al. Evaluation of kidney damage in patients with acute lymphoblastic leukemia in long-term follow-up: value of renal scan. *Am J Hematol*. 2004 Oct;77(2):132–9.

155. Hovi L, Koskimies O, Holmberg C, Rajantie J, Rautonen J, Siimes MA. Risk of progressive kidney damage after acute leukemia. *Acta Paediatr Scand*. 1989 Jul;78(4):608–14.
156. Kakihara T, Imai C, Hotta H, Ikarashi Y, Tanaka A, Uchiyama M. Impaired tubular excretory function as a late renal side effect of chemotherapy in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Mar;25(3):209–14.
157. Hempel L, Misselwitz J, Fleck C, Kentouche K, Leder C, Appenroth D, et al. Influence of high-dose methotrexate therapy (HD-MTX) on glomerular and tubular kidney function. *Med Pediatr Oncol*. 2003 Jun;40(6):348–54.
158. Zappitelli M, Zhang X, Foster BJ. Estimating glomerular filtration rate in children at serial follow-up when height is unknown. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Oct;5(10):1763–9.
159. Pottel H, Mottaghy FM, Zaman Z, Martens F. On the relationship between glomerular filtration rate and serum creatinine in children. *Pediatr Nephrol*. 2010 May;25(5):927–34.
160. Selistre L, De Souza V, Cochat P, Antonello IC, Hadj-Aissa A, Ranchin B, et al. GFR estimation in adolescents and young adults. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jun;23(6):989–96.
161. Tondel C, Ramaswami U, Aakre KM, Wijburg F, Bouwman M, Svarstad E. Monitoring renal function in children with Fabry disease: comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 May;25(5):1507–13.
162. Lee CK, Swinford RD, Cerda RD, Portman RJ, Hwang W, Furth SL. Evaluation of serum creatinine concentration-based glomerular filtration rate equations in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pharmacotherapy*. 2012 Jul;32(7):642–8.
163. De Souza VC, Rabilloud M, Cochat P, Selistre L, Hadj-Aissa A, Kassai B, et al. Schwartz formula: is one k-coefficient adequate for all children? *PLoS One*. 2012;7(12):e53439.
164. Chehade H, Girardin E, Iglesias K, Ramseyer P, Frey P, Bardy D, et al. Assessment of adult formulas for glomerular filtration rate estimation in children. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(1):105–14.
165. Laskin BL, Nehus E, Goebel J, Furth S, Davies SM, Jodele S. Estimated versus Measured Glomerular Filtration Rate in Children before Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):2056–61.
166. Lankisch P, Wessalowski R, Maisonneuve P, Haghgu M, Hermsen D, Kramm CM. Serum cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of

- renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Jun;46(7):767–72.
167. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int*. 2009 Mar;75(6):652–60.
  168. Demirtas S, Akan O, Can M, Elmali E, Akan H. Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia. *Clin Biochem*. 2006 Feb;39(2):115–8.
  169. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem*. 1998;44(12):2556–7.
  170. Finney H, Williams AH, Price CP. Serum cystatin C in patients with myeloma. *Clin Chim Acta*. 2001 Jul 5;309(1):1–6.
  171. Mulaomerović A, Halilbasić A, Cickusić E, Zavasnik-Bergant T, Begić L, Kos J. Cystatin C as a potential marker for relapse in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma. *Cancer Lett*. 2007 Apr 18;248(2):192–7.
  172. Mojiminiyi OA, Marouf R, Abdella N, Kortom M, Abdul-Razzak R. Serum concentration of cystatin C is not affected by cellular proliferation in patients with proliferative haematological disorders. *Ann Clin Biochem*. 2002 May;39(Pt 3):308–10.
  173. Chew JSC, Saleem M, Florkowski CM, George PM. Estimating renal function in oncology patients using cystatin C-based equations. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Jun;21(5):425–6.
  174. Bardi E, Dobos E, Kappelmayer J, Kiss C. Differential effect of corticosteroids on serum cystatin C in thrombocytopenic purpura and leukemia. *Pathol Oncol Res*. 2010 Sep;16(3):453–6.
  175. Bokenkamp A, Herget-Rosenthal S, Bokenkamp R. Cystatin C, kidney function and cardiovascular disease. *Pediatr Nephrol*. 2006 Sep;21(9):1223–30.
  176. Randers E, Kornerup K, Erlandsen EJ, Hasling C, Danielsen H. Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001 Jul;61(4):333–5.
  177. Grubb A, Björk J, Nyman U, Pollak J, Bengzon J, Ostner G, et al. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011 Apr;71(2):145–9.

178. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta*. 2000 Oct;300(1-2):83–95.
179. Foster J, Reisman W, Lepage N, Filler G. Influence of commonly used drugs on the accuracy of cystatin C-derived glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol*. 2006 Feb;21(2):235–8.
180. Bokenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, Stoffel-Wagner B. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1123–6.
181. Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem*. 2001 Nov;47(11):2055–9.
182. Bokenkamp A, Laarman CA, Braam KI, van Wijk JA, Kors WA, Kool M, et al. Effect of corticosteroid therapy on low-molecular weight protein markers of kidney function. *Clin Chem*. 2007;53(12):2219–21.
183. Manetti L, Genovesi M, Pardini E, Grasso L, Lupi I, Linda Morselli L, et al. Early effects of methylprednisolone infusion on serum cystatin C in patients with severe Graves' ophthalmopathy. *Clin Chim Acta*. 2005 Jun;356(1-2):227–8.
184. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1115–22.
185. Cheek MH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukaemia: a model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2006 Feb;6(2):117–29.
186. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995 May;10(1):111–3.
187. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998 Jul;64(3):169–72.
188. Skärby TVC, Anderson H, Heldrup J, Kanerva J a, Seidel H, Schmiegelow K. High ácido folínico doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2006 Nov;20(11):1955–62.
189. Salazar J, Altes A, del Rio E, Estella J, Rives S, Tasso M, et al. Methotrexate consolidation treatment according to pharmacogenetics of

MTHFR ameliorates event-free survival in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pharmacogenomics J.* 2012 Oct;12(5):379–85.

190. Bernini JC, Fort D. Aminophylline for methotrecate induced neurotoxicity. *Lancet.* 1995;345(8949):544–7.
191. Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui C-H, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol.* 2008 Jan;19(1):178–84.





## 16. ANEXOS

### ANEXO 1. DEFINICIÓN DE SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

---

#### Definición de síndrome de lisis tumoral de laboratorio

Ácido úrico	$\geq 476$ $\mu\text{mol/L}$ o incremento del 25% del basal
Potasio	$\geq 6$ $\text{mmol/L}$ o incremento del 25% del basal
Fósforo	$\geq 2,1$ $\text{mmol/L}$ o incremento del 25% del basal
Calcio	$\leq 1,75$ $\text{mmol/L}$ o descenso del 25% del basal

El SLT de laboratorio se define como un cambio en el 25% del basal o bien como un valor superior o inferior al normal. Se requiere alteración en dos o más valores séricos de ácido úrico, potasio, fósforo y calcio (indistintamente) en el período de tiempo comprendido entre 3 días antes y 7 días después del inicio de la quimioterapia<sup>7</sup>.

En el caso de hipoproteinemia, se valora el calcio iónico. Se considera hipocalcemia las cifras inferiores a los valores institucionales de referencia.

#### Definición de síndrome de lisis tumoral clínico

Creatinina sérica $\geq 1,5$ veces límite superior de la normalidad
Arritmia cardíaca/muerte súbita
Convulsiones

El SLT clínico asume que se cumple el SLT de laboratorio pero, además, requiere uno o más de los criterios arriba mencionados (cualquiera de ellos)<sup>7</sup>.

## ANEXO 2. CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

---

### Calidad de la evidencia

<b>A</b>	<b>Alta calidad:</b> es muy improbable que las investigaciones adicionales modifiquen la certidumbre con respecto al cálculo del efecto.
<b>B</b>	<b>Calidad moderada:</b> probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la certidumbre con respecto al cálculo del efecto, y pueden modificarlo.
<b>C</b>	<b>Baja calidad:</b> muy probablemente, las investigaciones adicionales tendrán una repercusión importante en la certidumbre con respecto al cálculo del efecto y es posible que lo modifiquen.
<b>D</b>	<b>Muy baja calidad:</b> cualquier cálculo del efecto es muy dudoso.

## Fuerza de la recomendación

<p><b>Nivel 1</b> <i>“Recomendamos”</i></p>	<p><b>Fuerte:</b> Existe un alto grado de confianza en que los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables (recomendación fuerte a favor) o viceversa (recomendación fuerte en contra).</p>
<p><b>Nivel 2</b> <i>“Sugerimos”</i></p>	<p><b>Débil:</b> Probablemente los efectos deseables de la intervención superan a los no deseables (recomendación débil a favor), o viceversa (recomendación débil en contra), pero existe menor grado de certeza.</p>
<p><b>No clasificación GRADE</b></p>	<p>Cuando las recomendaciones expresan opiniones consensuadas por los autores, no abordables desde la evidencia científica.</p>

### ANEXO 3. ECUACIONES DE ESTIMACIÓN DEL FG EN PEDIATRÍA

Basadas en la concentración sérica de creatinina	
Schwartz, 1976 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$0,55^1 \times (\text{talla/Cr})$
Counahan-Barratt, 1976 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$0,43 \times (\text{talla/Cr})$
Léger, 2002 (mL/min)	$0,641 \times (\text{peso/Cr}) + 16,063 \times (\text{talla}^2/\text{Cr})$
BCCH1, 2006 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$1,18 + (0,0016 \times \text{peso}) + (0,01 \times \text{talla}) + [(149,5/\text{Cr} \times 88,4)] - [2141/(\text{Cr} \times 88,4)^2]$
Schwartz-IDMS, 2009 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$0,413 \times (\text{talla/Cr})$
Schwartz-Lyon, 2011 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$0,373 \times (\text{talla/Cr})$ $0,418 \times (\text{talla/Cr})$ para varones mayores de 13a.
Gao, 2013 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$0,68 \times (\text{talla/Cr}) - 0,0008 \times (\text{talla/Cr})^2 + (0,48 \times \text{edad}) - (21,53 \text{ para niños o } 25,68 \text{ para niñas})$
Basadas en la concentración sérica de cistatina C	
Filler, 2003 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$91,62 \times \text{CisC}^{-1,123}$
Grubb, 2005 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$84,69 \times \text{CisC}^{-1,680} \times 1,384$ (si edad < 14)
Zappitelli, 2006 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$75,94 / \text{CisC}^{1,17} \times 1,2$ (si TR)
Schwartz, 2012 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$70,69 \times \text{CisC}^{-0,931}$
Grubb, 2014 (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	$130 \times \text{CisC}^{-1,069} \times \text{edad}^{-0,117} - 7$
Berg, 2015 (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	$91 \times \text{CisC}^{-1,213}$

Basadas en las concentraciones séricas de creatinina y cistatina C	
Bouvet, 2006 (mL/min)	$63,2 \times (1,09/Cr)^{0,35} \times (1,2/CisC)^{0,56} \times (peso/45)^{0,3} \times (edad/14)^{0,4}$
Zappitelli, 2006 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$(43,82 \times e^{0,003 \times talla}) / (CisC^{0,635} \times Cr^{0,547}) \times 1,165$ (si TR)
Schwartz (CKiD), 2009 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$39,1 \times (talla/Cr)^{0,516} \times (1,8/CisC)^{0,294} \times (30/BUN)^{0,169} \times 1,099^{varón} \times (talla/1,4)^{0,188}$
Schwartz (CKiD), 2012 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	$39,8 \times (talla/Cr)^{0,456} \times (1,8/CisC)^{0,418} \times (30/BUN)^{0,079} \times 1,076^{varón} \times (talla/1,4)^{0,179}$
Chehade, 2014 (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Mujeres: $0,42 \times (talla/Cr) - 0,04 (talla/Cr)^2 - 14,5 \times CisC + 0,69 \times edad + 18,25$ Varones: $0,42 \times (talla/Cr) - 0,04 (talla/Cr)^2 - 14,5 \times CisC + 0,69 \times edad + 21,88$

<sup>1</sup>Para niños entre 2-12 años y niñas entre 2-21 años; k=0,45 para niños menores de 1 año nacidos a término; k= 0,33 para niños menores de 1 año nacidos pretérmino y k=0,7 para niños varones entre 13 y 21 años.

Cr: concentración sérica de creatinina (mg/dL)

CisC: concentración sérica de cistatina C (mg/L)

Talla: cm; Peso: kg; Edad: años

BCCH: British Columbia's Children's Hospital

IDMS: dilución isotópica-espectrometría de masas

BUN: nitrógeno ureico; TR: trasplante renal

CKiD: Chronic Kidney Disease in children

NOTA: Todas las ecuaciones, con la excepción de las de Léger y Bouvet, expresan el valor del filtrado glomerular en mL/min estandarizados a una superficie corporal de 1,73m<sup>2</sup> ya que el método de referencia de medida del filtrado glomerular utilizado para la obtención de la ecuación se estandarizó a 1,73 m<sup>2</sup>.

ANEXO 4. VALORES DE REFERENCIA DEL FG EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Edad	n	Filtrado glomerular (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) Media (DE)	Método de referencia	Cita
<b>Recién nacidos pretérmino (27-31 semanas)</b>				
Día 7	142	19,9 (9,3)	Aclaramiento de creatinina	Vieux R 2010
Día 14	115	22,1 (14,9)		
Día 21	100	24,6 (10,8)		
Día 28	92	27,8 (12,6)		
<b>Recién nacidos a término</b>				
0 – 3 meses	30	60,4 (17,4)	Aclaramiento renal de inulina	Brodehl J 1982
4 – 6 meses	11	87,4 (22,3)		
7 – 12 meses	10	96,2 (12,2)		
1 – 2 años	9	105,2 (17,3)		
< 1,2 mes	18	54,6 (14,1)	Aclaramiento plasmático de <sup>51</sup> Cr-EDTA	Piepsz A 1994
1,2 – 3,6 meses	18	65,2 (14,4)		
3,6 – 7,2 meses	22	81,8 (19,2)		
7,2 – 12 meses	17	103 (20,1)		
12- 18 meses	20	116 (28,3)		
18 – 24 meses	19	111 (19,8)		
> 24 meses	142	114 (24,4)		
<b>Niños</b>				
3–4 años	24	111,2 (18,5)	Aclaramiento renal de inulina	Brodehl J 1982
5–6 años	21	114,1 (18,6)		
7–8 años	18	111,3 (18,3)		
9–10 años	19	110,0 (21,6)		
11–12 años	25	116,4 (18,9)		
13–15 años	27	117,2 (16,1)		

### 1. RIESGO BAJO

El paciente debe reunir todos y cada uno de los siguientes criterios:

- Edad entre 1 y 9 años, es decir  $>1$  y  $<10$  años.
- Inmunofenotipo común: CD19+, CD10+ y ausencia de  $\mu$  citoplasmática
- Leucocitos  $<20 \times 10^9/L$
- Ausencia de alteración citogenética/molecular desfavorable
- Ausencia de afectación extramedular (sistema nervioso central, testículos)
- Presencia de  $<5\%$  de blastos en médula ósea (MO) en día +14 de tratamiento

### 2. RIESGO INTERMEDIO

Requiere la existencia de al menos uno de estos criterios:

- Edad  $\geq 10$  años
- Inmunofenotipo cualquiera, salvo el indicado en riesgo bajo
- Leucocitos  $20-200 \times 10^9/L$
- Citogenética desfavorable
- Afectación extramedular (sistema nervioso central, testículos)
- Paciente de riesgo bajo con  $>5\%$  de blastos en MO el día +14

### 3. RIESGO ALTO

Requiere la existencia de al menos uno de estos criterios:

- Leucocitos  $>200 \times 10^9/L$
- Presencia de t (9;22) o BCR/ABL
- Presencia de t (4;11) o MLL
- Casi haploidía (24-29 cromosomas) o Índice DNA  $<0,6$
- Paciente de riesgo intermedio con  $> 5\%$  de blastos en MO el día +14

## ANEXO 6. DEFINICIÓN DE GRUPO DE RIESGO EN EL PROTOCOLO LAL/SHOP-2005

---

### 1. RIESGO BAJO

El paciente debe reunir todos y cada uno de los siguientes criterios:

- Edad entre 1 y 9 años, es decir  $>1$  y  $<10$  años
- Inmunofenotipo común: CD19+, CD10+ y ausencia de  $\mu$  citoplasmática
- Leucocitos  $<20 \times 10^9/L$
- Ausencia de alteración citogenética/molecular desfavorable
- Ausencia de afectación extramedular (sistema nervioso central, testículos)
- Presencia de  $<5\%$  de blastos en médula ósea (MO) en día +14 de tratamiento
- Enfermedad residual mínima inferior a 0,1% al finalizar la fase de inducción

### 2. RIESGO INTERMEDIO

Requiere la existencia de al menos uno de estos criterios:

- Edad  $\geq 10$  años
- Inmunofenotipo cualquiera, salvo el indicado en riesgo bajo
- Leucocitos  $20-200 \times 10^9/L$
- Citogenética desfavorable
- Afectación extramedular (sistema nervioso central, testículos)
- Paciente de riesgo bajo con  $\geq 5\%$  de blastos en MO el día +14
- Paciente de riesgo bajo con enfermedad residual mínima igual o superior a 0,1% al finalizar la fase de inducción.

### 3. RIESGO ALTO

Requiere la existencia de al menos uno de estos criterios:

- Leucocitos  $>200 \times 10^9/L$
- Presencia de t(9;22) o BCR/ABL
- Presencia de t(4;11) o MLL
- Casi haploidía (24-29 cromosomas) o índice DNA  $<0,6$
- Paciente de riesgo intermedio con  $\geq 5\%$  de blastos en MO el día +14/+21
- Paciente de riesgo intermedio con enfermedad residual mínima igual o superior a 0,1% al finalizar la fase de consolidación.



## ANEXO 7. VALORES DE REFERENCIA DE CREATININA SÉRICA DE NUESTRO LABORATORIO

---

Edad	Creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ )
Neonatos	40-86
2-12 meses	35-54
1-3 años	40-53
3-5 años	45-58
5-7 años	46-67
7-9 años	52-68
9-11 años	51-78
11-13 años	62-82
13-15 años	65-88
15-18 años	71-106

## ANEXO 8. VALORES DE REFERENCIA DE CISTATINA C DE NUESTRO LABORATORIO

---

Los valores de referencia de cistatina C de nuestro laboratorio son:

- ✓ Nefelometría (hasta el 27-02-12): 0,53-0,95 mg/L
- ✓ Turbidimetría (en la actualidad): 0,47-1,07 mg/L para mayores de un año de edad e indistintamente del sexo.

## ANEXO 9. ECUACIONES DE SCHWARTZ 1976 Y 2009

En la siguiente tabla se expresan las características de la población y procedimiento de medida de laboratorio a partir de las cuales se generan ambas ecuaciones.

	<u>Schwartz original</u>	<u>Schwartz actualizada</u>
<b>Año publicación</b>	1976	2009
<b>Número de individuos</b>	186 (desarrollo) 223 (validación)	349 (desarrollo) 168 (validación)
<b>Población</b>	ERC y niños con función renal normal	ERC
<b>Sexo femenino (%)</b>	--	39 %
<b>Edad</b>	6 meses – 20 años	10,8 años (7,7 - 14,3) <sup>1</sup>
<b>Peso (kg)</b>	--	35 (23,6 - 53) <sup>1</sup>
<b>Talla (cm)</b>	--	140 (120 - 160) <sup>1</sup>
<b>Área (m<sup>2</sup>)</b>	--	1,2 (0,9 - 1,5) <sup>1</sup>
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	--	1,3 (1,0 - 1,8) <sup>1</sup>
<b>FG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	0 - 220	41 (32 - 52) <sup>1</sup>
<b>Método de referencia</b>	Aclaramiento de creatinina	Iohexol
<b>Método determinación creatinina</b>	Jaffe modificado (Analizador Technicon®)	Enzimático (Analizador Advia 2400, Siemens Diagnostics®)

**ERC:** enfermedad renal crónica; **FG:** filtrado glomerular

<sup>1</sup>Valores expresados como mediana e intervalo intercuartílico.

## ANEXO 10. VALORES DE REFERENCIA DE PROTEINURIA DE NUESTRO LABORATORIO

---

Proteínas	≤ 0,12 g/L
Proteínas/creatinina	≤ 0,22 mg/mmol creatinina
Albúmina	≤ 20 mg/L
Albúmina /creatinina	Mujeres y niños: < 3,5 mg/mmol creatinina Adultos varones: < 2,5 mg/mmol creatinina
Alfa-1-microglobulina	< 1,8 mg/mmol creatinina
Inmunoglobulina G	< 1,5 mg/mmol creatinina

## ANEXO 11. PROPUESTA DE SEGUIMIENTO NEFROLÓGICO

---

Hemos detectado afectación glomerular en un 28,8% de los pacientes manifestada en forma de disminución leve del FG o aumento de albuminuria. El objetivo de este apartado es optimizar los recursos disponibles mejorando el seguimiento de estos pacientes con la idea de detectar precozmente una posible ERC (que es silente en sus inicios) y minimizar el impacto desfavorable que la ERC tiene a nivel cardiovascular en la edad adulta.

Nos centramos en la función renal glomerular.

Teniendo en cuenta la información y recomendaciones/sugerencias de las guías KDIGO, establecemos las siguientes pautas de seguimiento nefrológico:

1. La evaluación del FG se basará en la determinación sérica de la creatinina y en una fórmula para estimar el FG (1A) y no exclusivamente en la creatinina sérica (1B).
2. Teniendo en cuenta la realidad de nuestros laboratorios (creatinina estandarizada), la ecuación recomendada es la de Schwartz 2009. Es correcto utilizar esta ecuación durante la edad pediátrica (a partir del año de edad) y en adultos jóvenes (hasta los 25 años). Utilizaremos, además, la ecuación HSP-09.
3. El aclaramiento de creatinina no mejora la estimación del FG obtenido mediante ecuaciones.
4. Determinación sérica de cistatina C:
  - ⇒ En aquellos pacientes en los cuales la estimación del FG mediante ecuaciones basadas en la creatinina sea inadecuada (2B):
    - Insuficiencia renal aguda
    - Amputaciones

- Paraplejía
- Enfermedades musculares o neuromusculares
- Malnutrición
- Dietas especiales (vegetariana estricta o hiperproteica)

⇒ Cuando se detecte un ascenso de la creatinina sérica.

5. Determinación de los cocientes albúmina/creatinina y proteínas/creatinina en una muestra aislada de orina de primera hora de la mañana (2B) además de la concentración sola de albúmina y proteínas (1B):

⇒ Cociente albúmina/creatinina (mg/mmol creatinina)

⇒ Cociente proteínas/creatinina (mg/mmol creatinina)

La albuminuria deberá de considerarse como tal en ausencia de factores que puedan aumentarla circunstancialmente, como infecciones urinarias, ejercicio físico, fiebre o insuficiencia cardíaca.

6. Determinación de la presión arterial anual.

Inicialmente la pauta de seguimiento se establecerá cada 6 meses y la periodicidad de los controles nefrológicos vendrá dada por el valor de FGe y/o presencia de albuminuria patológica, así como por las cifras de presión arterial.

## 17. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Resultados de grupos cooperativos internacionales en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica infantil	p16
Tabla 2.	Criterios para definir enfermedad renal crónica	p42
Tabla 3.	Pronóstico de enfermedad renal crónica según categorías de FG y albuminuria	p43
Tabla 4.	Características de los pacientes al diagnóstico	p54
Tabla 5.	Dosis totales de quimioterápicos/m <sup>2</sup> en LAL/SHOP-99 y LAL/SHOP-2005	p58
Tabla 6.	Dosis total de methotrexate (g/m <sup>2</sup> ) según protocolo y grupo de riesgo	p60
Tabla 7.	Distribución por edades de los pacientes con cuyas muestras se estableció la correlación de métodos	p66
Tabla 8.	Estadios de FG según KDIGO 2012 al diagnóstico de la enfermedad	p74
Tabla 9.	Estadios de FG según KDIGO 2012 al final del tratamiento	p76
Tabla 10.	Estadios de FG según KDIGO 2012 en el control de seguimiento	p78
Tabla 11.	Evolución del FGe en los 10 pacientes que presentan disminución del FGe en el control 2	p79
Tabla 12.	Valores de cistatina C sérica, creatinina sérica y FGe en el control de seguimiento	p80
Tabla 13.	Concentración de proteínas en orina en los 3 pacientes con proteinuria y FGe	p81
Tabla 14.	Creatinina sérica (μmol/L) en los 3 puntos del seguimiento	p82
Tabla 15.	FGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) en los 3 puntos del seguimiento	p90

- Tabla 16. Resultados FGe según ecuación Schwartz 2009 y HSP-09 p97
- Tabla 17. Estadios de FGe (ecuación HSP-09) en el seguimiento según KDIGO 2012 p98
- Tabla 18. Evolución parámetros analíticos en el paciente con síndrome de lisis tumoral p104



## 18. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Supervivencia actuarial libre de evento en los sucesivos protocolos LAL/SHOP 89, 94, 99 y 2005	p15
Figura 2.	Vía del folato con los sitios de acción del MTX y ácido folínico	p22
Figura 3.	Protocolo de tratamiento LAL/SHOP-99	p56
Figura 4.	Protocolo de tratamiento LAL/SHOP-2005	p57
Figura 5.	Evolución del FGe en menores de dos años de edad al diagnóstico	p79
Figura 6.	Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) en la totalidad de los pacientes	p83
Figura 7.	Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) según protocolo	p84
Figura 8.	Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) corregida por duración en la totalidad de los pacientes	p86
Figura 9.	Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) corregida por duración según protocolo	p87
Figura 10.	Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) corregida por grupo de riesgo	p88
Figura 11.	Evolución de la creatinina sérica ( $\mu\text{mol/L}$ ) corregida por dosis total de methotrexate ( $\text{g/m}^2$ )	p89
Figura 12.	Evolución del FGe ( $\text{mL/min/1,73 m}^2$ ) en la totalidad de los pacientes	p91
Figura 13.	Evolución del FGe ( $\text{mL/min/1,73 m}^2$ ) según protocolo	p92
Figura 14.	Evolución del FGe ( $\text{mL/min/1,73 m}^2$ ) corregido por duración en la totalidad de los pacientes	p93
Figura 15.	Evolución del FGe ( $\text{mL/min/1,73 m}^2$ ) corregido por duración	p94

según protocolo

Figura 16.	Evolución del FGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) según grupo de riesgo	p95
Figura 17.	Evolución del FGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) según dosis total de methotrexate (g/m <sup>2</sup> )	p96
Figura 18.	Evolución del FGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) según ecuación Schwartz 2009 y HSP-09	p97
Figura 19.	Resonancia cerebral de la niña con la leucoencefalopatía	p100
Figura 20	TC abdominal al debut del niño con síndrome de lisis tumoral	p103
Figura 21	Evolución del FGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) del paciente con síndrome de lisis tumoral	p105