

Disfunción renal aguda en pacientes pediátricos graves con leucemia linfocítica aguda con tratamiento de quimioterapia

Acute renal dysfunction in severe pediatric patients with acute lymphoid leukemia undergoing chemotherapy

Juan Antonio Figueroa Sáez¹* <https://orcid.org/0000-0001-8995-3315>

Jessica Caridad Mamposo Valdés¹ <https://orcid.org/0000-0001-5597-5225>

Mariela Forrellat Barrios¹ <https://orcid.org/0000-0002-1590-9191>

¹Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

*Autor para correspondencia: figuerosa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: A escala mundial, la disfunción renal aguda representa un problema grave de salud, por su elevada incidencia, la cual varía de acuerdo con las definiciones que se utilicen y las comorbilidades de los pacientes. La presencia de esta entidad en los niños graves con leucemia linfocítica aguda se presenta de manera aislada o como parte del síndrome de fallo múltiple de órganos.

Objetivos: Analizar la disfunción renal aguda en pacientes pediátricos graves diagnosticados de leucemia linfocítica aguda.

Métodos: Se realizó una investigación bibliográfica y documental sobre el tema. Se consultaron, en las bases de datos de SciELO y Pubmed los artículos en idioma inglés y español publicados en los últimos cinco años.

Análisis y síntesis de la información: Se describen características derivadas de la disfunción renal aguda, como una rápida disminución de la velocidad de filtración glomerular, desórdenes en la homeostasis ácido-base y electrolítica e incapacidad del riñón para excretar productos nitrogenados, que puede estar asociada al tratamiento con quimioterapia con un gran número de complicaciones médicas y una elevada mortalidad.

Conclusiones: Con un adecuado monitoreo de la disfunción renal aguda existe disminución del riesgo en la aparición de complicaciones y la muerte de estos enfermos.

Palabras clave: insuficiencias orgánicas; leucemia linfocítica aguda; disfunción renal

ABSTRACT

Introduction: Worldwide, acute renal dysfunction is a serious public health problem due to its high incidence, which varies with definitions and patients' comorbidities. The presence of this entity in severely ill children with acute lymphoid leukemia occurs in isolation or as part of multiple organ failure syndrome.

Objectives: To analyze acute renal dysfunction in seriously ill pediatric patients diagnosed with acute lymphoid leukemia.

Methods: A bibliographical-documentary research on the subject was carried out. The articles in Spanish and English published in the last five years in the SciELO and PubMed databases were consulted.

Analysis and synthesis of information: Characteristics derived from acute renal dysfunction are described, such as a rapid decrease in glomerular filtration rate, disorders in acid-base and electrolyte homeostasis, and the inability of the kidney to excrete nitrogenous products, which may be associated with chemotherapy treatment, with a large number of medical complications and high mortality.

Conclusions: With adequate monitoring of acute renal dysfunction, there is a decreased risk of complications and death in these patients.

Keywords: organ failures; acute lymphoid leukemia; renal dysfunction

Recibido: 29/05/2024

Aceptado: 01/08/2024

Introducción

A escala mundial, la disfunción renal aguda (DRA) representa un problema grave de salud actual por su elevada incidencia,^(1,2) que varía de acuerdo con las definiciones que se utilicen, las comorbilidades de los pacientes, la inclusión de aquellos con etiología prerrenal, renal o postrenal; sin deslindar si esta se presenta de manera aislada o como parte del síndrome de fallo múltiple de órganos. La incidencia a nivel mundial en niños hospitalizados por cualquier causa y en los que se aplican los criterios para la DRA se ha estimado en uno de cada tres, con una mortalidad del 14 %, y es por tanto la incidencia como la mortalidad mayores en países menos desarrollados (3).⁽³⁾

Se describe que alrededor del 10 % de los niños hospitalizados con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA) presentan algún grado de DRA. Este porcentaje aumenta en relación con la gravedad de la enfermedad de base hasta un 80 % en los pacientes.^(4,5)

Una vez que el paciente con esta hemopatía maligna se agrava, se comporta de manera diferente en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Se presenta en el 5 al 57 % de los pacientes con LLA y por esta causa fallece el 40-80 % de

los enfermos; según la causa que motiva el ingreso y la asociación de complicaciones, lo que sugiere la pertinencia social de que en cada contexto territorial se estudien sus características, para ofrecer información que sustente las acciones de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.^(5,6)

La incidencia depende de la estadificación de la enfermedad y de su relación con el protocolo de quimioterapia al que el paciente sea tributario. En los niños que ingresan en UCIP, el riesgo de disfunción renal aumenta en 5-10 % respecto a la hospitalización general. Cuando se trata de trasplante de médula, el riesgo se multiplica por tres y en los que precisan ventilación mecánica o drogas vasoactivas aumenta a cinco veces el riesgo.^(7,8,9,10)

Desde hace unos años se ha observado un aumento de la incidencia de fracaso renal agudo, así como de la morbilidad y la mortalidad asociadas a este. Se intenta realizar consensos para la definición, y poder estratificar el riesgo de forma adecuada. La escala para evaluar el daño, el riesgo, el fallo o pérdida prolongada de la función renal [en inglés *Risk, Injury, Failure, Loss, End (RIFLE)*] pretende unificar los criterios diagnósticos y se ha validado en múltiples trabajos.^(11,12)

Existen dos modificaciones importantes de esta clasificación, la del grupo de enfermedad renal aguda [en inglés *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*], en 2007, que obvian los criterios de caída del filtrado glomerular (fundamentado en la inconveniencia de emplear ecuaciones de regresión para estimar el filtrado glomerular en situaciones en las que no existe una situación de equilibrio) y solo se mantienen la elevación de la creatinina y la disminución en la diuresis; y la propuesta en 2012 por la mejora del resultado global de la enfermedad renal, [en inglés *Kidney Disease Improving Global Outcomes (K-DIGO)*] en su guía de práctica clínica de la DRA,⁽¹³⁾ que evalúa la pérdida progresiva de la función renal basada en porcentajes a partir de lo que establece la siguiente escala: *Riesgo*: menos de 25 %; *Daño*: 25-50 %; *Fallo*: 50-75 % y *Pérdida de la función renal*: +75 %.

Esta clasificación es útil para diagnosticar la DRA y clasificar a los pacientes según su gravedad funcional, pero también demuestra su correlación como marcador pronóstico.^(14,15)

Las nuevas clasificaciones funcionales (RIFLE-AKIN) avanzan en la definición consensuada, pero en la práctica los investigadores siguen basándose en el descenso del filtrado glomerular o en la elevación de productos nitrogenados. Por representar un problema de salud importante en el marco de los cuidados progresivos, y la implicación que puede tener en la evolución de los pacientes críticos, así como en la estadía hospitalaria, los costos humanos y monetarios, se realizó un estudio que ayuda a prevenir, diagnosticar de forma precoz y tratar de forma integral al paciente en cuidados progresivos con afectación de la función renal.^(16,17)

Este artículo tiene como objetivo caracterizar el daño renal agudo en pacientes pediátricos graves diagnosticados de LLA en tratamiento con quimioterapia.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura sobre el tema de los últimos cinco años, con una consulta en más de 20 bases de datos relacionadas con la temática de la revisión, que incluyeron, como criterios para su análisis, los consensos de expertos y especialistas en las disciplinas de nefrología, hematología clínica y medicina intensiva y de emergencias. Se consultaron los motores de búsqueda SciELO y Pubmed. Se emplearon los descriptores MeSH y DeCS. Se emplearon las palabras clave: insuficiencias orgánicas, leucemia linfocítica aguda y disfunción renal.

Desarrollo

La DRA es un síndrome que se debe a múltiples causas que provocan daño. Se caracteriza por la disminución abrupta de la filtración glomerular, resultado de la

incapacidad del riñón para excretar los productos nitrogenados y mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos. Esta alteración de la función ocurre con posterioridad a la lesión renal en túbulos, vasos, intersticio y glomérulos, sin una lesión demostrable, o puede ser consecuencia de la agudización en un paciente con enfermedad renal previa.⁽¹⁸⁾

En la mayoría de las ocasiones, depende del punto en el que se produzca el trastorno. La DRA se clasifica en prerrenal, renal intrínseca y postrenal. Sin embargo, los límites entre estos tres estados son difusos. La hipoperfusión produce DRA prerrenal o funcional, pero su mantenimiento y la hipoxia provocada originan lesión parenquimatosa, de igual forma, la obstrucción de vías urinarias produce daños estructurales en el riñón.^(19,20)

En determinadas situaciones clínicas en las que la perfusión renal se encuentra comprometida, existe una respuesta fisiopatológica mediada por reacciones hormonales y estímulos nerviosos, que condiciona la disminución del flujo de orina y la eliminación de cloro y sodio por los riñones. Sin embargo, esta orina se encuentra más concentrada en solutos de desecho (urea, creatinina, fosfatos, amonio) por lo que tiene una osmolaridad elevada.⁽²²⁾

En un estudio realizado en el Instituto de Hematología e Inmunología se demostró que los pacientes pediátricos con LLA tratados con protocolos de quimioterapia intensivos, o menos intensivos pueden presentar el daño renal;⁽²³⁾ y que debido a la aplasia medular que se establece, el paciente desarrolla como primera causa un choque séptico. Múltiples estudios han demostrado que en situaciones de sepsis y shock séptico el flujo sanguíneo renal y la perfusión no disminuyen, por lo que la DRA se produce en el contexto de una perfusión renal normal o aumentada.^(23,24)

Para establecer el diagnóstico, por parte de los profesionales de la salud que trabajan con el paciente diagnosticado de LLA, es necesario comprobar el deterioro de la función renal y diferenciar si la alteración es prerrenal, renal intrínseca o postrenal.⁽²⁴⁾

La correcta anamnesis, junto con una exploración física exhaustiva, alerta y orienta sobre las etiologías. Es importante conocer los antecedentes de la enfermedad, si es un nuevo diagnóstico o una enfermedad en recaída, y su relación con el protocolo de quimioterapia del paciente; la existencia de gastroenteritis, drenajes abundantes o sangrados, signos o síntomas de un tercer espacio, exploraciones radiológicas invasivas o con contraste yodado, y de arritmia cardíaca. Además, hay que indagar sobre cirugías recientes, hematuria macroscópica, cólicos renales o expulsión de piedras o arenillas, estos datos forman parte de los procesos linfoproliferativos y tumorales.⁽²⁵⁾

La oliguria es un síntoma precoz de DRA, que se define como volumen urinario menor de 1 mL/kg/h en menores de 1 año e inferior a 0,5 mL/kg/h (o < 500 mL/día/1,73 m²) en el paciente de mayor edad.⁽²⁶⁾

La ausencia de oliguria no descarta el diagnóstico de fracaso renal; pues este cursa con diuresis conservada e incluso poliuria en un porcentaje importante de pacientes, sobre todo cuando se encuentra con una distribución anómala de los líquidos totales.^(25, 26, 27)

La alteración en la depuración de sustancias nitrogenadas suele diagnosticarse a partir de la cifra de creatinina plasmática (CP), aunque el valor superior considerado normal es muy variable entre las distintas series. Esta es una de las razones de las distintas incidencias de DRA registradas.⁽²⁸⁾

En pacientes pediátricos, la opinión más generalizada es considerar insuficiencia renal cuando la CP es superior en 2 desviaciones estándar (DE) a la media para la edad del paciente. El problema de esta definición es el amplio rango de normalidad, condicionado por la edad del paciente y su masa muscular.⁽²⁹⁾

Diferentes estudios recomiendan evaluar también los valores de CP por edades como (tabla) ^(29, 30, 31)

Tabla. Valores normales de creatinina sérica (Cr) y de excreción de la creatinina en función de la edad

| Edad (años) | Creatinina sérica | | Creatinina en orina |
|------------------------------|-------------------|---------|---------------------|
| | mg/dL | mmol/L | mg/kg/día |
| Recién nacido | De la madre | | 10-16 |
| Lactante hasta los tres años | 0,2 -0,3 | 18-26 | 8-22 |
| Cuatro a siete años | 0,3 -0,59 | 26-44 | 8-22 |
| Ocho a diez años | 0,6-0,79 | 53-70,9 | 8-22 |
| 11-13 años | 0,8-0,89 | 71-80 | 8-22 |
| Adolescente femeninas | 0,8-0,89 | 71-80 | 11-20 |
| Adolescente masculinos | 0,9-1,2 | 80-106 | 14-26 |

Se han utilizado otros marcadores de función renal. La más estudiada es la cistatina C, una proteína de bajo peso molecular que es producida de forma constante por todas las células nucleadas y de eliminación renal casi exclusiva, que presenta las ventajas de ser poco influenciada por la edad y la masa muscular, y que su elevación es más precoz que la de la creatinina.^(29, 30, 31)

En adultos y niños mayores, el valor normal se sitúa entre 0,53 y 0,95 mg/dL. Las cifras superiores a 1,4 mg/dL son indicativas de disfunción renal. En edades inferiores a 1 año, las cifras son más altas, con una media superior a 1 mg/dL en menores de 4 meses, y el rango es muy amplio y mal definido.^(29, 30, 31)

La urea, parámetro empleado de forma clásica en el diagnóstico de fracaso renal, está muy influida por factores como el estado de hidratación, la ingesta proteica, el catabolismo y la infección, por lo que es un indicador poco adecuado para la valoración de DRA.^(30, 31)

Mucho más importante que la cifra aislada de cualquier parámetro es la evolución en determinaciones seriadas. El ascenso paulatino de sus valores, aun dentro del rango definido como normal, es muy sugestivo de daño.⁽³²⁾

La preservación de la función de los riñones es un elemento crucial para lograr una supervivencia global por encima del 90 % en el niño diagnosticado de LLA y alcanzar la remisión de la enfermedad luego de concluir con el tratamiento con quimioterapia y su desarrollo adecuado, que lo prepare para próximas etapas del tratamiento (33).⁽³³⁾

Los riñones eliminan los productos no deseados del organismo. El fracaso de su función conduce a la acumulación de estos productos, con efectos desfavorables sobre la salud y el crecimiento del niño. Son muchas las enfermedades que pueden sufrir los riñones, y es necesario encontrar la forma de prevenir o detectar, de manera precoz las alteraciones del aparato urinario durante las etapas del tratamiento oncológico.

Aunque en Cuba no se reporta un alto índice de daño renal en el paciente grave con diagnóstico de LLA, es de vital importancia enfatizar en la relevancia clínica de implementar el conocimiento acerca del DRA que puede establecerse luego de un tratamiento con quimioterapia; y que a través de los sistema alerta se identifiquen las alteraciones fisiológicas, en las etapas iniciales de esta insuficiencia orgánica, que es el momento exacto donde un apoyo vital completo en la UCIP puede tener un impacto positivo en los resultados clínicos finales del paciente.

Referencias bibliográficas

1. Parikh RV, Tan TC, Salyer AS, Auron A, Kim PS, Ku E, Go AS, et al. Community-Based Epidemiology of Hospitalized Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2020; 146(3):e20192821. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-821>.
2. Selewski DT, Goldstein SL. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2021; 33(1):13-24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3539-6>.

3. Lebel A, Teoh CW, Zappitelli M. Long-term complications of acute kidney injury in children. *Curr Opin Pediatr.* 2020; 32(3):367-75. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000906>.
4. Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(2):213-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4128-7>.
5. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2022; 72(1):136-48. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.021>.
6. Hassinger AB, Garimella S, Wrotniak BH, Freudenheim JL. The Current State of the Diagnosis and Management of Acute Kidney Injury by Pediatric Critical Care Physicians. *Pediatr Crit Care Med.* 2022; 17(8):e362-70. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000857>.
7. Olowu WA, Niang A, Osafo C, Ashuntantang G, Arogundade FA, Porter J, Naicker S, Luyckx VA, et al. Outcomes of acute kidney injury in children and adults in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Glob Health.* 2023; 4(4):e242-50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00322-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00322-8).
8. Raina R, Chauvin A, Deep A. Acute kidney injury (AKI) in pediatric critical care. *Paediatr Child Health.* 2017; 27(5):233-7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.paed.2017.01.008>
9. Halle MP, Lapsap CT, Barla E, Fouda H, Djantio H, Moudze BK, Akazong CA, Priso EB, et al. Epidemiology and outcomes of children with renal failure in the pediatric ward of a tertiary hospital in Cameroon. *BMC Pediatr.* 2022; 17(1):202. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0955-0>.
10. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Epidemiology of acute kidney injury in children worldwide, including developing countries. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(8):1301-14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3433-2>.

11. Kwiatkowski DM, Sutherland SM. Acute kidney injury in pediatric patients. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2021;31(3):427-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.08.007>.
12. Bajracharya P, Kalra S, Dhingra S, Sood A, Yadav AK, Kanitkar M, et al. Acute kidney injury in the pediatric intensive care unit at a tertiary care hospital of the Armed Forces: a cross-sectional observational study. Med J Armed Forces India. 2020; 76(1):84-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2019.02.003>.
13. Tresa V, Yaseen A, Lanewala AA, Hashmi S, Khatri S, Ali I, Mubarak M, et al. Etiology, clinical profile and short-term outcome of acute kidney injury in children at a tertiary care pediatric nephrology center in Pakistan. Ren Fail. 2023; 39(1):26-31. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2016.1244074>.
14. Richardson KL, Watson RS, Hingorani S. Quality of life following hospitalization-associated acute kidney injury in children. J Nephrol. 2018; 31(2):249-56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0450-6>.
15. Lebel A, Teoh CW, Zappitelli M. Long-term complications of acute kidney injury in children. Curr Opin Pediatr. 2020; 32(3):367-75. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000906>.
16. Ferreira MCR, Lima EQ. Impact of the development of acute kidney injury on patients admitted to the pediatric intensive care unit. J Pediatr (Rio J). 2020; 96(5):576-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.05.003>.
17. Vasudevan A, Phadke K, Yap HK. Peritoneal dialysis for the management of pediatric patients with acute kidney injury. Pediatr Nephrol. 2023; 32(7):1145-56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3482-6>.
18. Sanderson KR, Harshman LA. Renal replacement therapies for infants and children in the ICU. Curr Opin Pediatr. 2020; 32(3):360-6. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000894>.

19. Guzzo I, de Galasso L, Mir S, Bulut IK, Jankauskiene A, Burokiene V, et al; ESCAPE Network. Acute dialysis in children: results of a European survey. *J Nephrol.* 2019; 32(3):445-451. doi: <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00606-1>.
20. de Galasso L, Picca S, Guzzo I. Dialysis modalities for the management of pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(5):753-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04213>
21. Sexton EM, Fadrowski JJ, Pandian V, Sloand E, Brown KM. Acute Kidney Injury in Hospitalized Pediatric Patients: A Review of Research. *J Pediatr Health Care.* 2020; 34 (2):145-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ped-hc.2019.09.009>
22. Lucena AF, Magro CZ, Proença MCC, Pires AUB, Moraes VM, Aliti GB. et al. Validation of nursing interventions and activities for patients on hemodialytic therapy. *Rev Gaúcha Enferm.* 2017; 38(3):e66789. DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2017.03.66789>.
23. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan meta análisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc).* 2022; 147(6):262-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.025>.
24. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac Sanit.* 2009; 23(2):1-28.
25. Basu B, Mahapatra TK, Roy B, Schaefer F. Efficacy and outcomes of continuous peritoneal dialysis versus daily intermittent hemodialysis in pediatric acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31(10):1681-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3412-7>.
26. Beltramo F, Di Carlo J, Gruber JB, Taylor T, Totapally BR. Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2019; 20(1):e1-e9. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001754> . .

27. Alobaidi R, Morgan C, Goldstein SL, Bagshaw SM. Population-Based Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21(1):82-91. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002128>.
28. Chegondi M, Devarashetty S, Balakumar N, Sendi P, Totapally BR. The need for hemodialysis is associated with increased mortality in mechanically ventilated children: a propensity score-matched outcome study. *Pediatr Nephrol.* 2021; 36(2):409-16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04703-3>.
29. Fernández S, Santiago MJ, González R, Urbano J, López J, Solana MJ, Sánchez A, Del Castillo J, López-Herce J. Hemodynamic impact of the connection to continuous renal replacement therapy in critically ill children. *Pediatr Nephrol.* 2019; 34(1):163-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4047-7>.
30. Miklaszewska M, Korohoda P, Zachwieja K, Sobczak A, Kobylarz K, Stefanidis CJ, Goździk J, Drożdż D, et al. Factors affecting mortality in children requiring continuous renal replacement therapy in pediatric intensive care unit. *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28(5):615-23. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/81051>.
31. Riley AA, Watson M, Smith C, Guffey D, Minard CG, Currier H, Akcan Arkan A, et al. Pediatric continuous renal replacement therapy: have practice changes changed outcomes? A large single-center ten-year retrospective evaluation. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1):268. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1068-1>.
32. Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL; AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically ill Children and Young Adults. *N Engl J Med.* 2017; 376(1):11-20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa1611391>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.