

# Fracaso renal agudo en el trasplante de médula ósea: Experiencia en 243 trasplantes

C. García Cantón, E. Gruss, M. Berberana\*, A. Figuera\*, C. Bernis, V. Paraíso, J. López, J. M. Fernández Rañada\* y J. A. Traver

Servicio de Nefrología. \* Servicio de Hematología. Hospital de La Princesa. Universidad Autónoma. Madrid.

## RESUMEN

*El trasplante de médula ósea es un tratamiento efectivo para un gran número de enfermedades hematológicas. Una de las complicaciones que puede surgir tras el trasplante es la aparición de insuficiencia renal.*

*Con el objeto de conocer la incidencia, etiología, características clínicas y evolución del fracaso renal agudo tras el trasplante de médula se ha revisado la evolución de 243 trasplantes, 165 alogénicos y 78 autólogos, realizados en el Hospital de la Princesa entre octubre de 1982 y agosto de 1991.*

*Se definió fracaso renal agudo como un incremento en la creatinina sérica por encima de 2 mg/dl o un incremento del 50 % sobre los valores previos si existía insuficiencia renal.*

*Se diagnosticaron 73 episodios de fracaso renal agudo en 69 pacientes de los 243 trasplantados, lo cual supone una incidencia del 30,04 %. La incidencia fue mayor en el trasplante alogénico (40 %) que en el autólogo (8,97 %). La etiología fue multifactorial en el 36,9 % de los casos (siendo los factores implicados: enfermedad venooclusiva hepática, sepsis, nefrotóxicos, enfermedad injerto contra huésped), por fármacos nefrotóxicos en el 34,2 %, debido a enfermedad venooclusiva hepática en el 15,6 %, por sepsis en el 2,7 %, por depleción de volumen en el seno de EICH aguda severa en el 5,4 %, por síndrome hemolítico urémico en el 2,7 % y por hemoglobinuria en el 2,7 %.*

*El 69,9 % de los casos ocurre durante el primer mes postrasplante. En un 22 % de los casos se requirió diálisis y/o ultrafiltración. La aparición de fracaso renal agudo se relaciona con un peor pronóstico, con mayor mortalidad que el grupo que no presenta deterioro de la función renal (62,3 vs 29,8 % a los seis meses).*

*Concluimos que el fracaso renal agudo es una complicación frecuente tras el trasplante de médula ósea, que la incidencia es mayor en el trasplante alogénico que en el autólogo y que su aparición condiciona un empeoramiento del pronóstico.*

Palabras clave: **Trasplante de médula ósea. Fracaso renal agudo.**

## ACUTE RENAL FAILURE FOLLOWING BONE MARROW TRANSPLANTATION: OUR EXPERIENCE IN 243 TRANSPLANTED PATIENTS

### SUMMARY

*Bone marrow transplantation is an effective treatment for several hematologic diseases. Acute renal failure is one of the possible complications following this therapy.*

Correspondencia: Dr. César García Cantón.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital de la Princesa.  
Diego de León, 62.  
28006 Madrid.

To assess the incidence, etiology, clinical data and outcome of acute renal failure following bone marrow transplantation, the hospital courses of 243 patients transplanted between Oct. 1982 and Aug. 1991 at the Hospital de la Princesa were retrospectively reviewed. One hundred and sixty five were allografts and seventy eight autografts.

Acute renal failure was defined as an increase up to 2 mg/dl of serum creatinine or an increase over 50 % of previous levels of serum creatinine in patients with renal dysfunction.

Seventy three cases of acute renal failure were diagnosed in 69 of the 243 patients (transplanted (30.04 %). The incidence was higher in allogeneic (40 %) than in autologous grafts (8,97 %). The etiology was multifactorial (venocclusive disease of the liver, septicemia, nephrotoxic drugs, graft-versus-host disease) in 36.9 % of the cases, due to nephrotoxic drugs in 34.2 %, venocclusive disease of the liver in 15.6 %, septicemia 2.7 %, volumen depletion in severe acute graft-versus host disease 5.4 %, hemolytic-uremic syndrome 2.7 %, hemoglobinuria 2.7 %.

Acute renal failure occurs in 69.9 % of the cases within the first month post transplant. Dialysis and/or ultrafiltration was required in 22 % of the cases.

Acute renal failure was associated with worse prognosis and higher mortality than in the no renal dysfunction group (62.3 % versus 29.8 % at six months).

In conclusion: Acute renal failure is a common complication following bone marrow transplantation. Incidence was higher in allografted than in autografted patients. Impaired renal function confers a bad prognosis.

**Key words: Acute renal failure. Bone marrow transplantation.**

## Introducción

El trasplante de médula ósea (TMO) es un tratamiento efectivo para un gran número de enfermedades hematológicas malignas y no malignas, principalmente leucemias agudas, leucemias mieloides crónicas, linfomas y anemias aplásicas. Fue introducido en la práctica clínica hace aproximadamente veinte años y su desarrollo ha sido espectacular en el último decenio<sup>1</sup>, habiéndose realizado en nuestro país en los tres últimos años 1.128 trasplantes de médula<sup>2</sup>.

Existen dos modalidades principales de TMO: si el donante es un hermano del paciente HLA idéntico, el trasplante se denomina alogénico, y si el trasplante se realiza con la propia médula ósea del paciente previamente extraída y congelada se denomina autólogo<sup>3</sup>.

Ambas modalidades terapéuticas están asociadas a un gran número de complicaciones, como infecciones, hemorragias, enfermedad injerto contra huésped (EICH), enfermedad venoclusiva hepática (EVOH), rechazo del injerto, etc.<sup>4</sup> Estas complicaciones, junto con el uso de drogas potencialmente nefrotóxicas como antibióticos, antifúngicos, citostáticos e inmunosupresores, pueden producir un deterioro de la función renal.

En el presente estudio se ha revisado la incidencia de fracaso renal agudo (FRA) tras el TMO alogénico y autólogo, los factores etiológicos, la evolución clínica del mismo y las implicaciones pronósticas de la aparición de insuficiencia renal en el paciente trasplantado.

## Material y métodos

### Pacientes

Se revisa la evolución de 243 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea en el Hospital de la Princesa entre octubre de 1982 y agosto de 1991, 139 varones y 104 mujeres, con una media de edad de  $24,6 \pm 10,4$  (límites entre 2 y 52).

La enfermedad hematológica por la que se realizó el trasplante fue leucemia aguda mielóide (LAM) en 67 casos, leucemia aguda linfóide (LAL) en 58 casos, leucemia mielóide crónica (LMC) en 50, linfomas en 31 y otros diagnósticos (anemias aplásicas, síndromes mielodisplásicos) en 37.

Ciento sesenta y cinco pacientes recibieron TMO alogénico y 78 TMO autólogo. Todos presentaban función renal normal (creatinina sérica  $< 1,2$  mg/dl) previa al trasplante.

El régimen de acondicionamiento para el trasplante varió según la enfermedad hematológica:

— Leucemias: ciclofosfamida, 60 mg/kg/día durante dos días + 12 Gys de irradiación corporal total dividida en seis dosis, o ciclofosfamida, 60 mg/kg/día durante dos días + busulfán, 16 mg/kg, dosis total, repartida en cuatro días.

— Anemias aplásicas: ciclofosfamida, 50 mg/kg/día durante cuatro días + 7 Gys de irradiación linfóide total en dos dosis.

– Enfermedad de Hodking: ciclofosfamida, 1,5 g/m<sup>2</sup>/día durante cuatro días + VP-16 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante tres días + BCNU, 300 mg/m<sup>2</sup> un día.

– Linfoma no Hodking: BCNU, 300 mg/m<sup>2</sup> un día + ciclofosfamida, 25 mg/kg/día durante cuatro días + VP-12, 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante cuatro días + ARA-C, 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante cuatro días.

La profilaxis del EICH se realizó en los TMO alogénicos con metotrexate, cuatro inyecciones intravenosas a dosis bajas en los primeros once días, y ciclosporina A (CyA), 3-5 mg/kg/día i.v. desde el día antes del trasplante, pasando a 12,5 mg/kg/día oral cuando toleran y manteniéndola por seis meses; las dosis se modifican según los niveles sanguíneos. En los TMO autólogos no se realizó profilaxis del EICH y, por tanto, no recibieron ciclosporina.

Diariamente se monitorizó creatinina, urea e iones en sangre y en orina, y dos veces a la semana pruebas de función hepática y niveles de CyA.

#### Criterios diagnósticos

– Se definió FRA como un incremento de la creatinina sérica por encima de 2 mg/dl o un incremento mayor del 50 % de los valores previos si existía insuficiencia renal.

– FRA asociado a EVOH: se utilizaron criterios clínicos, diagnosticando EVOH cuando en las primeras tres semanas pos-TMO se observó aumento de la bilirrubina por encima de 2 mg/dl, hepatomegalia y/o dolor en hipocondrio derecho, ascitis o ganancia inexplicada de peso, todo ello en ausencia de otras causas de enfermedad hepática.

– FRA por nefrotóxicos: cuando ocurrió concomitantemente a la administración de drogas potencialmente nefrotóxicas como aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B y antiviricos. También se consideró la nefrotoxicidad por CyA, valorando los niveles sanguíneos (RIA, rango terapéutico, 150-400 ng/dl).

– FRA asociado a sepsis: cuando apareció en el seno de fiebre, hipotensión, taquicardia, con o sin foco infeccioso identificable y con hemocultivos positivos.

– FRA por depleción de volumen en el seno de EICH: la presencia y severidad del EICH se consideró usando los criterios descritos por Glucksberg y cols.<sup>5</sup> y Lerner y cols.<sup>6</sup>; cuando se diagnosticó un síndrome de *capillary leak*<sup>7,8</sup> se consideró éste como una manifestación de EICH severo.

– Otros diagnósticos encontrados con menos frecuencia fueron: 1) Síndrome hemolítico urémico caracterizado por hipertensión arterial, FRA, anemia hemolítica microangiopática y trombopenia generalmente asociado a tratamiento con CyA. 2) FRA asociado a hemoglobinuria tras infusión de médula ósea criopreservada produciendo en el día de la infusión disminución de diuresis, deterioro de la función renal y orinas oscuras con pigmento hemático +++ sin hematíes en el sedimento.

– FRA multifactorial: cuando concurren distintos factores etiológicos como nefrotóxicos, sepsis, EVOH,

EICH, fallo multiorgánico, etc. Aunque la mayoría de los pacientes presentaban varios de estos factores en el momento de fracaso renal, se intentó adjudicar la etiología a una sola de las categorías descritas, definiéndolo como multifactorial sólo cuando esto no fue posible.

#### Análisis estadístico

Los datos vienen expresados como media ± DE. Cuando se comparan variables se utilizó el test de chi cuadrado para variables cualitativas y la «t» de Student para datos pareados.

#### Resultados

Se diagnosticaron 73 episodios de FRA en 69 pacientes de los 243 trasplantados de médula ósea, lo cual supone una incidencia del 30,04 %. Todos presentaban una función renal previa al trasplante normal, siendo la media de la creatinina basal de 0,8 ± 0,2 mg/dl, y la media de la creatinina máxima durante el FRA, de 3,19 ± 1,3 mg/dl.

Las características de los pacientes que desarrollaron FRA vienen reflejadas en la tabla I. Como puede observarse, destaca una mayor incidencia de FRA en el trasplante alogénico que en el autólogo (40 vs 8,97 %,  $p < 0,01$ ).

La etiología del FRA fue multifactorial en 27 casos (36,9 %), por fármacos nefrotóxicos en 25 casos (34,2 %), debido a EVOH en 11 casos (15,06 %), por sepsis en dos (2,7 %), por SHU en dos (2,7 %), hemoglobinuria en dos (2,7 %) y por depleción de volumen en el seno de EICH en cuatro (5,4 %). De los 27 casos cuyo FRA fue etiquetado de multifactorial, el 100 % presentaban nefrotóxicos, el 85 % EVOH, el 15 % sepsis y el 20 % EICH.

En la figura 1 está reflejado el tiempo de aparición del

**Tabla I.** Características generales de la población de trasplantados y de los que presentaron FRA

	FRA	TMO
Número .....	69	243
Edad .....	26,9 ± 9	24,6 ± 10
Sexo:		
Varones .....	45	139
Mujeres .....	28	104
Enfermedad hematológica:		
LAL .....	10	58
LAM .....	25	67
LMC .....	21	50
Linfoma .....	5	31
Otros .....	12	37
Tipo Tx:		
Alogénico .....	66	165
Autólogo .....	7	78

LAL: leucemia aguda linfóide; LAM: leucemia aguda mielóide; LMC: leucemia mielóide crónica (LMC).

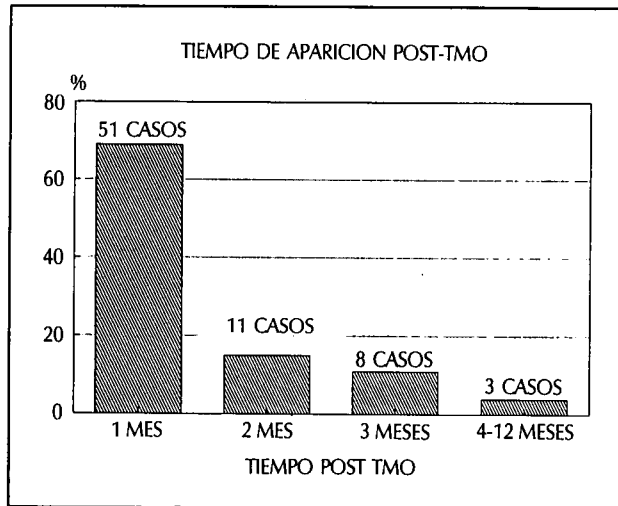


Fig. 1.—Tiempo de aparición del FRA en relación al trasplante de médula ósea.

FRA en relación al TMO, destacando que la mayoría aparece en el primer mes post-TMO.

Encontramos una frecuente asociación de FRA y alteración hepática. Durante las primeras semanas del TMO suele ser debido a EVOH principalmente, que está presente en 34 casos (46,6 %) de FRA (incluyendo aquellos

de etiología multifactorial que presentan EVOH). Posteriormente, a partir de la tercera semana, la hepatopatía suele estar más en relación con EICH e infecciones víricas. La cifra media de bilirrubina en los pacientes que presentaron FRA fue de  $12,2 \pm 1,69$  mg/dl, oscilando entre 0,4 y 50 mg/dl, existiendo una correlación estadísticamente significativa entre la cifra de bilirrubina y la cifra máxima de creatinina durante el episodio de fracaso renal en análisis univariante ( $r = 0,25$ ,  $p < 0,05$ ).

Dieciséis pacientes necesitaron soporte de diálisis y/o ultrafiltración, siendo la media del número de sesiones de diálisis por paciente de  $4,6 \pm 1,04$  (oscilando entre una y 16 sesiones), y la media de la creatinina máxima en los pacientes que se dializaron, de  $4,7 \pm 1,5$  mg/dl. En la tabla II se expresan las características clínicas y la evolución de los pacientes que se dializaron.

En cuanto a la evolución de los 73 episodios de FRA, fallecieron durante el episodio 34 pacientes (46,5 %), recuperaron la función renal 38 (52 %), mientras un paciente (1,3 %) no recuperó la función renal. En la figura 2 se muestra la evolución en relación a la etiología de la insuficiencia renal, observándose que la evolución de los pacientes cuyo FRA fue por nefrotóxicos es más favorable que en las otras etiologías.

El tiempo medio de duración de la insuficiencia renal en los pacientes que se recuperaron fue de  $14,4 \pm 8,1$  días (con límites entre 3 y 39), y la media de la creatinina final, de  $1,1 \pm 0,3$  mg/dl, algo más elevada que la Cr basal, aun-

Tabla II. Pacientes dializados

Pacientes	Edad/sexo	Enf. hematol.	Tipo Tx	Causa FRA	Tiempo Pos-Tx	Cr máx.	Sesiones diálisis	Evolución
10	52/V	LAM	Autól.	Hemoglobinuria	+1	7	1	Exitus (día + 9)
44	24/M	LAM	Alog.	EVOH	+11	6,8	3	Exitus (día + 17)
75	29/M	LAM	Alog.	«Cap. leak»	+6	5,6	5	Exitus (día + 19)
84	24/V	LMC	Alog.	EICH				
				Multifact.	+7	6	4	Exitus (día + 18)
				(EVOH, nefrotóx., sepsis)				
86	20/V	AAS	Alog.	Sepsis	+23	4,4	3	Exitus (día + 43)
107	19/M	LMC	Alog.	EVOH	+11	6	4	Exitus (día + 51)
121	23/V	LMC	Alog.	Multifact.	+10	7,2	1	Exitus (día + 16)
				(EVOH, nefrotóx.)				
133	34/V	LNH	Alog.	Multifact.	+8	3,3	3	Exitus (día + 16)
				(EVOH, nefrotóx)				
134	35/V	LAL	Alog.	Multifact.	+5	3	2	Recupera FR en 22 días
				(EVOH, nefrotóx)				
142	28/V	LMC	Alog.	Multifact.	+13	4,5	10	Exitus (día + 53)
				(EICH, nefrotóx, sepsis)				
145	24/M	LMC	Alog.	EVOH	+8	4	6	Exitus (día + 31)
146	32/M	LAM	Alog.	EVOH	+7	4	2	Exitus (día + 14)
152	26/V	LAM	Alog.	Multifact.	+6	3,1	2	Exitus (día + 9)
				(EVOH, nefrotóx, sepsis)				
163	20/M	LAM	Alog.	Multifact.	+7	3	8	Exitus (día + 47)
				(EVOH, nefrotóx, sepsis)				
168	20/M	LMC	Alog.	EVOH	+2	4,7	16	Recupera FR en 39 días
170	24/M	LAM	Alog.	Multifact.	+5	3,5	2	Exitus (día + 16)

LAM: leucemia aguda mieloide; LMC: leucemia mieloide crónica; LAL: leucemia aguda linfóide; AAS: anemia aplásica severa; LNH: linfoma no Hodgking; Alog.: trasplante alogénico; utól.: trasplante autólogo; EVOH: enfermedad venooclusiva hepática; EICH: enfermedad injerto contra huésped.

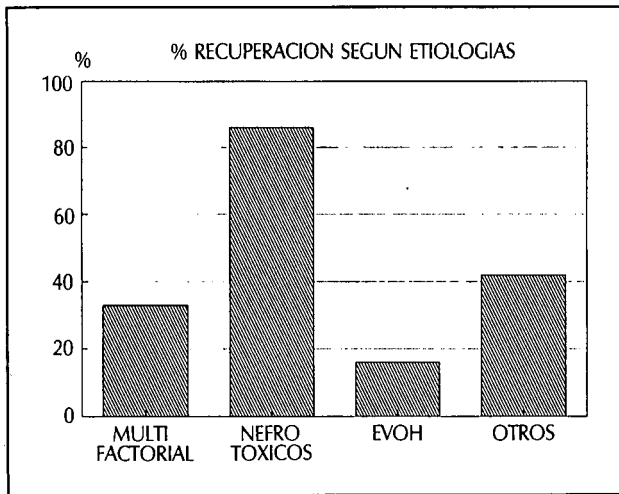


Fig. 2.—Porcentaje de recuperación del FRA pos-TMO en relación con la etiología del mismo.

que la diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Se comparó la supervivencia entre el grupo de trasplantados sin FRA y el grupo con FRA al mes, tres meses y seis meses. Como se observa en la figura 3, se encontró una supervivencia menor del grupo con fracaso renal en los tres periodos, destacando que la mayor diferencia entre la mortalidad de ambos grupos se encontró durante el primer mes de seguimiento (6,4 vs 34,5 %).

### Discusión

El FRA constituye una de las posibles complicaciones en los pacientes que reciben un TMO<sup>9-11</sup>. En el presente estudio hemos revisado la incidencia de FRA en 243 TMO,

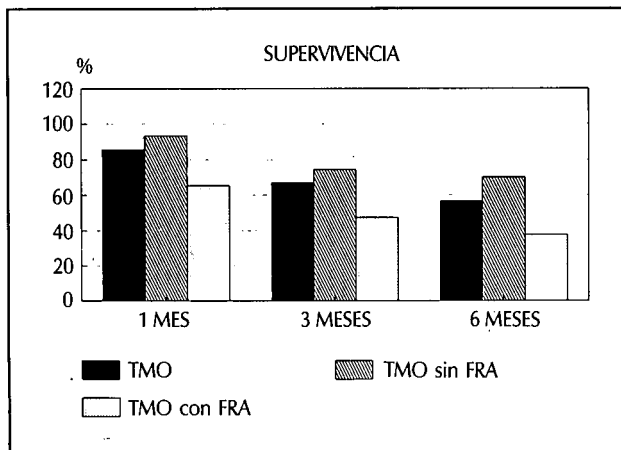


Fig. 3.—Supervivencia a uno, tres y seis meses del grupo global de trasplantados y de los subgrupos con y sin FRA.

165 alogénicos y 78 autólogos, encontrando que es una complicación frecuente, con una incidencia del 30,04 % en nuestra serie.

La etiología más frecuente es la multifactorial, lo cual es lógico si tenemos en cuenta las frecuentes complicaciones a las que están sometidos estos pacientes y que se asocian entre sí (sepsis, EVOH, EICH, exposición a fármacos nefrotóxicos).

Especial interés por su alta incidencia y gravedad merece la enfermedad venooclusiva hepática, que estuvo presente en un 43 % de los casos de insuficiencia renal en nuestra serie. La EVOH se cree que está causada por la toxicidad de los fármacos usados en el régimen de acondicionamiento, produciéndose una oclusión de las vénulas en la región centrilobular hepática por fibras de reticulina y atrofia de los hepatocitos pericentrales. Ocurre durante las primeras cuatro semanas pos-TMO y se caracteriza por un aumento de la bilirrubina sérica, hepatomegalia o dolor en hipocondrio derecho, ascitis, ganancia de peso y encefalopatía. La incidencia de EVOH tras el TMO varía según las distintas series, pero puede cifrarse alrededor de un 20 %<sup>12-14</sup>; para algunos autores la incidencia es más alta en el TMO alogénico que en el autólogo<sup>15</sup>, mientras que otros no encuentran diferencia entre ambos<sup>16</sup>. El manejo terapéutico se basa en restricción de sodio y líquidos, dopamina a dosis vasodilatadoras renales, albúmina y diuréticos, recomendándose la ultrafiltración y/o diálisis precozmente ante la sobrecarga de volumen o deterioro de función renal.

Existe otra causa de fallo hepático en el TMO que, como la anterior, puede producir fracaso renal por depleción de volumen es la enfermedad injerto contra huésped<sup>5,6</sup>. Aunque la incidencia de EICH es muy alta, llegando a un 50 %, en nuestra serie está menos frecuentemente implicada en el FRA que la EVOH.

Casi todos los pacientes recibían algún fármaco nefrotóxico en el momento de desarrollar el FRA; en un 34,2 % de los casos, la nefrotoxicidad por fármacos fue el principal factor implicado, y en el 100 % de los casos en que la etiología fue multifactorial el enfermo recibía fármacos nefrotóxicos.

La CyA se administró a los pacientes con TMO alogénico como profilaxis de la EICH. La nefrotoxicidad es uno de los principales efectos secundarios de la CyA<sup>17,19</sup>, descrito en el trasplante renal<sup>20,21</sup>, hepático<sup>22</sup>, cardíaco<sup>23</sup> y en el trasplante de médula ósea<sup>24,25</sup>, tanto agudamente en el postrasplante<sup>11</sup> como a largo plazo<sup>26</sup>. Es indudable que la nefrotoxicidad por CyA contribuye en un gran número de casos al deterioro de la función renal en nuestra serie; con frecuencia se observan niveles elevados en sangre, siendo la media de los niveles en el momento del FRA de  $588,2 \pm 47$  ng/dl (oscilando entre 79 y 1.182), cifras que están por encima del rango terapéutico establecido por nuestro laboratorio.

Aunque se ha descrito una afectación tubulointerstitial en la toxicidad por ciclosporina que produce afectación renal sobre todo a largo plazo, la mayoría de los autores

defienden para la nefrotoxicidad aguda un mecanismo funcional con alteración de la hemodinámica glomerular por vasoconstricción de la arteriola aferente, con función tubular respetada<sup>15,27</sup>. Esto podría producir un efecto sinérgico en determinadas situaciones que producen hipoperfusión renal en el TMO como la sepsis, EVOH y EICH, haciendo más susceptible al riñón de desarrollar FRA; quizá esto contribuya al hecho de que sea más frecuente el fracaso renal en el TMO alogénico que recibe CyA que en el autólogo que no la recibe.

La nefrotoxicidad de los aminoglucósidos<sup>28</sup>, vancomicina<sup>29</sup>, anfotericina B<sup>30</sup> y determinados antiviricos<sup>31,32</sup> es bien conocida. Además, como se ha descrito en la literatura, puede haber un efecto sinérgico al asociarse la CyA con la anfotericina B<sup>33</sup>, la CyA con los aminoglucósidos<sup>34</sup> y los aminoglucósidos con la anfotericina B<sup>35</sup>.

En dos casos el FRA se asoció a SHU. El SHU ha sido descrito como un efecto tóxico de la CyA<sup>17,36</sup> y se han publicado varios casos tras el trasplante de médula<sup>37</sup>, relacionándose principalmente con el tratamiento con CyA, aunque también se ha relacionado con EICH e infección por CMV.

Otra causa descrita como desencadenante de insuficiencia renal, sobre todo en TMO autólogo, es la hemoglobinuria que sigue a la infusión de médula ósea criopreservada<sup>38</sup>. En nuestra serie, de 78 TMO autólogos es habitual encontrar hemoglobinuria tras la infusión de la médula descongelada, ya que ésta siempre contiene gran cantidad de hemoglobina libre procedente de la hemólisis de los hematíes tras la criopreservación. Sin embargo, con una adecuada hidratación es raro que se produzca fracaso renal por esta causa, siendo la incidencia de dos casos en nuestra serie.

Un aspecto interesante es la mayor incidencia de FRA en el TMO alogénico que en el autólogo. Un factor que ya hemos comentado y que podría contribuir a esta diferencia es el tratamiento con CyA de los alogénicos, lo cual, aparte de una causa más de nefrotoxicidad, puede hacer al riñón más susceptible de afectarse por otras causas como sepsis, EICH, EVOH y otros nefrotóxicos. También podría contribuir el hecho de que en el postrasplante los autólogos están sujetos a un menor número de complicaciones potencialmente causantes de fracaso renal. En general, en otras series también es menor la incidencia de FRA en el TMO autólogo<sup>9,10</sup>.

Aunque el objetivo del presente estudio fue conocer la incidencia del fracaso renal tras el trasplante, queremos destacar que durante el régimen de acondicionamiento no se produjo ningún episodio de fracaso renal agudo; en general, los fármacos usados, aunque a dosis muy altas, no son especialmente nefrotóxicos; sin embargo, no se conoce el efecto real que, junto con la irradiación corporal, tienen a largo plazo. En este sentido, algunos autores han descrito un deterioro de función renal tardío en el TMO autólogo, que se cifra en un 17 % y que atribuyen a la irradiación recibida durante el acondicionamiento<sup>39</sup>.

Asimismo se desconoce la contribución relativa que en la incidencia de fracaso renal tras el trasplante podría tener la enfermedad de base del enfermo, sobre todo por su historia terapéutica previa, que condiciona repetidas situaciones de «riesgo renal», algunos con FRA previos resueltos, principalmente en los enfermos con leucemia aguda y linfomas que han sido extensamente tratados.

La nula incidencia de síndrome de lisis tumoral durante el acondicionamiento se explica porque la mayoría de los pacientes se encuentran en remisión completa en ese momento, y los que no lo están no tienen una alta carga tumoral y reciben medidas profilácticas (hidratación, alcalinización, alopurinol).

La aparición de FRA está asociado a una alta mortalidad, con un 45,5 % de exitus durante el episodio de FRA. Esto está justificado por las graves situaciones clínicas en el seno de las cuales aparece la insuficiencia renal. Como se ve en la figura 2, hay una mejor evolución cuando el deterioro de función renal es debido a nefrotóxicos; sin embargo, la EVOH y la sepsis están asociadas a FRA más severos, con mayor requerimiento de diálisis y mayor mortalidad.

Esto lo podemos corroborar en la tabla II, donde están reflejadas las características de los enfermos que se dializan y donde vemos que las etiologías más frecuentes en los enfermos dializados es la EVOH y la multifactorial (EVOH, nefrotóxicos, sepsis), mientras que ninguno de los fracasos renales por nefrotóxicos requirió diálisis.

También observamos que los FRA de los pacientes que se dializaron fueron muy precoces, siendo sólo uno posterior al día +15 postrasplante. En muchas ocasiones, como puede verse por las cifras máximas de creatinina alcanzadas, la indicación de técnica sustitutiva de la función renal estuvo indicada por la necesidad de ultrafiltración por sobrecarga de volumen más que por la uremia.

Encontramos una alta mortalidad en los pacientes que se dializaron: 87,5 % fallecieron durante el episodio de fracaso renal frente a un 45,5 % en el grupo total de FRA, lo cual se explica quizá porque los que se dializaron fueron los fracasos renales más severos, en el seno de situaciones clínicas graves, falleciendo los pacientes como consecuencia de esas situaciones clínicas y no por complicaciones inherentes a la técnica de diálisis. En la mayoría de los casos se utilizaron dializadores de fibra EVAL con mínima utilización de heparina, dado que suelen ser pacientes con trombopenia y alteraciones de la coagulación.

Si comparamos nuestra incidencia de FRA con la de la serie de Zager y cols.<sup>9</sup>, ésta es algo mayor que la nuestra (54 %). Esto puede explicarse por varias razones, como el diferente criterio en la definición de fracaso renal, el mayor número de enfermos de alto riesgo e injertos no HLA idénticos y porque los TMO autólogos que presentan menor incidencia de FRA representan un 10,3 % de los TMO de su serie frente a un 32 % en la nuestra. Esto también puede explicar, en parte, la mayor proporción de enfermos dializados en su serie, un 24 % de los trasplantados frente a un 6,6 % en la nuestra. Obteniendo una morta-

lidad semejante entre los pacientes dializados, alrededor del 85 %.

En conclusión, el FRA es una complicación frecuente tras el TMO, implicando a los servicios de Nefrología y sus unidades de hemodiálisis en el manejo de estos pacientes. Para prevenir la incidencia de FRA en estos pacientes hay que mantenerlos bien hidratados, asegurando una perfusión renal adecuada. Ante la aparición de FRA hay que vigilar la presencia de fármacos potencialmente nefrotóxicos, ya que adecuando las dosis pueden presentar buena evolución. En este sentido cabe esperar la aparición de fármacos similares con menor nefrotoxicidad, como la teicoplanina y la anfotericina B liposomal. También debemos estar especialmente atentos en las primeras semanas a los signos de EVOH para iniciar precozmente las medidas terapéuticas y la diálisis precoz, que en la mayor parte de los casos, como hemos comentado, está indicada por sobrecarga de volumen más que por la azotemia.

## Bibliografía

- Bortin MM y Rimm AA: Increasing utilization of bone marrow transplantation. *Transplantation*, 48:453-458, 1989.
- Memoria 1990. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Fernández Rañada JM: El trasplante de médula ósea, alógeno o autólogo? *Rev Clin Esp*, 105-106, 1989.
- Deeg HJ: Bone marrow transplantation: a review of delayed complications. *Br J Haematol*, 57:185-208, 1984.
- Glucksberg H y Storb R: Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation*, 18:295, 1974.
- Lerner KG y Kao GF: Histopathology of graft-versus-host reaction (GVHR) in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplant Proc*, 6:367, 1974.
- Cain JR, Boungoinie JJ, Ahn YS y Schulz DR: Systemic capillary leak syndrome (SCLS): a rare cause of systemic edema. *Kidney Int*, 29:181, 1986.
- García-Bragado F, Lima J, Monteagudo M, Máñez R, Martínez J y Villar M: Síndrome de hiperpermeabilidad capilar generalizada, una rara causa de shock hipovolémico y edemas generalizados cíclicos. Aportación de dos casos. *Med Clin*, 89:426-428, 1987.
- Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin MM, Stewart D y Thomas ED: Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis*, 13:210-216, 1989.
- Thomson M, Gamelin L y Zager RA: Acute renal failure (ARF) following bone marrow transplantation (BMT). *Kidney Int*, 35:419, 1989.
- Kone BC, Whelton A, Santos G, Saral R y Watson AS: Hypertension and renal dysfunction in bone marrow transplant recipients. *Q J Med*, 69:985-995, 1988.
- Shulman HM, McDonald GB, Matthews D, Doney KC, Kopecky KJ, Gauvreau JM y Thomas ED: An analysis of hepatic venoocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. *Gastroenterology*, 79:1178, 1980.
- McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM y Thomas ED: Venoocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology*, 4:116, 1984.
- McDonald GB, Sharman P, Matthews DE, Shulman HM y Thomas ED: The clinical course of 53 patients with venoocclusive disease of the liver after marrow transplantation. *Transplantation*, 39:603-608, 1985.
- Barzabachi A, Scrobohaci ML, Gisselbrecht C y Drovot L: Why venoocclusive disease (VOD) is less frequent in autologous bone marrow transplantation. *Blood*, 76 (Suppl. 1):526a, 1990.
- Jones RJ, Lee KS, Beschomer WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, Vogelsang GB, Sensenbrenner LL, Santos GW y Savel R: Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *44:778-783*, 1987.
- Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med*, 321:1725-1738, 1989.
- Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*, 30:964-974, 1986.
- Bennett WM: Basic mechanism and pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc*, 17:297-302, 1985.
- Kiberd BA: Cyclosporine-induced renal dysfunction in human renal allograft recipients. *Transplantation*, 48:965-969, 1989.
- Calne RY y Wood AJ: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: 3-year follow up of a European multicenter trial. *Lancet*, 2:549, 1985.
- O'Grady JG, Forbes A, Rolles K, Calne RY y Williams R: An analysis of cyclosporine efficacy and toxicity after liver transplantation. *Transplantation*, 45:575-579, 1988.
- Greenberg A, Thompson ME, Griffith BJ, Hardisty JE, Komos RL, El-Shahawy MA, Janosky JE y Puschett JB: Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients a seven year follow up. *Transplantation*, 50:589-593, 1990.
- Shulman H, Striker G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R y Thomas ED: Nephrotoxicity of cyclosporine A after allogenic marrow transplantation. *N Engl J Med*, 305:1392-1395, 1981.
- Ringden O: Cyclosporine in allogenic bone marrow transplantation. *Transplantation*, 42:445-451, 1986.
- Dieterle A, Gratwohl A, Nizz H, Huser H, Mihatsch MJ, Thiel G, Tichelli A, Signer E, Nissen C y Speck B: Chronic cyclosporine-associated nephrotoxicity in bone marrow transplant patients. *Transplantation*, 49:1093-1100, 1990.
- Curtis JJ y Laskow DA: Cyclosporine-induced nephrotoxicity: pathophysiology of decreased blood flow. *Transplant Proc*, 20:540-543s, 1988.
- Humes HD: Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int*, 33:900-911, 1988.
- Farber BF y Moellering RC: Retrospective study of the toxicity preparations of vancomicina from 1974 to 1981. *Antimicrob Agents Chemoter*, 23:138, 1981.
- Cheng JT, Witty RT, Robinson RR y Yarger WE: Amphotericin B nephrotoxicity: increased renal resistance and tubule permeability. *Kidney Int*, 22:626-633, 1982.
- Sawyer MH, Webb DE, Balow JE y Straus SE: Acyclovir-induced renal failure, clinical course and histology. *Am J Med*, 84:1067-1071, 1988.
- Deray G, Martínez F, Katlama C, Levaltier B y Jacobs C: Foscamet nephrotoxicity: mechanism, incidence and prevention. *Am J Nephrol*, 9:316-321, 1989.
- Kennedy MS, Deeg HJ, Siegel M, Crowley JJ, Storb R y Thomas ED: Acute renal toxicity with combined use of amphotericin B and cyclosporine after marrow transplantation. *Transplantation*, 35:211-215, 1983.
- Whiting PH y Simpson JG: The enhancement of cyclosporine A nephrotoxicity by gentamicin. *Biochem Pharmacol*, 32:2025, 1983.
- Churchill DN y Seely J: Nephrotoxicity associated with combined gentamicin-amphotericin B therapy. *Nephron*, 19:176-181, 1977.
- Remuzzi G y Bertani T: Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis*, 13:261-272, 1989.
- Craig JJO, Sheehan T y Bell K: The haemolytic uraemic syndrome and bone marrow transplantation. *Br Med J*, 295:887, 1987.
- Smith DM, Weisenberger DD, Bierman P, Kessinger A, Warghan WP y Armitage JO: Acute renal failure associated with autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transp*, 2:195-201, 1987.
- Lönnnerholm G, Carlson K, Bratteby L, Bäcklund L, Hagberg H, Rikner G, Smedmyr B, Oberg G y Simonsson B: Renal function after autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transp*, 8:129-134, 1991.