

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "DR. SALVADOR ZUBIRÁN"

"MANIFESTACIONES RENALES DE LA ENFERMEDAD POR CÉLULAS FALCIFORMES"

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. FERNANDO ANTONIO SILVA SÁNCHEZ

DIRECTOR DE TESIS:
HIRAM TERRAZAS SOLIS



MÉXICO D.F.

SEPTIEMBRE

2005

m348537



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.


DR. HIRAM TERRAZAS SOLIS
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA




DR. ALFONSO GULIAS HERRERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Dr. Fernando Antonio SILVA SANCHEZ

FECHA: 28 sep 2005

FIRMA: [Handwritten Signature]

“Veo los paisajes soñados con la misma claridad que los reales.
Si me asomo a mis sueños, me asomo a algo que hay.
Si veo la vida que pasa, algo sueño.”

Fernando Pessoa (*como Bernardo Soares*)
Fragmento de “*El libro del desasosiego*”

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	pág.
• Generalidades	1
• Alteraciones en la función renal	3
• Fisiopatología	4
• Hallazgos clínicos y laboratoriales de nefropatía	5
• Patología	8
• Diagnóstico y tratamiento	9
• Algoritmo etiológico para nefropatía por células falciformes	11
OBJETIVOS	
• Objetivo general y objetivos específicos	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	
• Demográficos	14
• Características clínicas	15
• Agentes nefrotóxicos	16
• Función renal y manifestaciones renales de la drepanocitosis	16
• Factores predisponentes para el desarrollo de nefropatías	20
• Cifras tensionales	22
• Niveles de hemoglobina fetal	23
DISCUSIÓN	24
BIBLIOGRAFÍA	26

MARCO TEORICO

Generalidades:

La enfermedad por células falciformes se refiere a alteraciones características relacionadas con el predominio en la producción de hemoglobina S (HbS). La más común de tales alteraciones es la anemia de células falciformes (ACF) que ocurre en individuos homocigotos (HbSS), pero los pacientes con hemoglobinopatías heterocigotas pueden tener también manifestaciones clínicas. Estos trastornos heterocigotos resultan de la combinación del componente β -globulina proveniente de células falciformes con hemoglobina C (HbSC), β -talasemias y otras formas menos frecuentes. La prevalencia de estas hemoglobinopatías varía en cuanto a los grupos étnicos pero está presente en poblaciones originarias del África Ecuatorial, Italia, Grecia, Turquía, Arabia Saudita e India (1). En México se han estudiado los haplotipos de la población con lo que se ha establecido que la mutación beta S de la costa Este del país, es originaria de las regiones Bantú y Benin de África Occidental. En México solo existe un estudio previo en pacientes no negros con anemia de células falciformes. Existe concordancia con los estudios realizados en Brasil, en donde se muestra que las migraciones son diferentes a las de la población africano-americana, a la de Jamaica y a la cubana. La presencia del tipo Bantú en la población mexicana reviste interés porque se han demostrado que estos haplotipos están relacionados con la gravedad clínica de la anemia de células falciformes, lo cual abre un panorama extenso en la prevención y estudio genético de este padecimiento en nuestra población (4).

En EEUU, la incidencia de ACF es de 1/400 recién nacidos de raza negra. La incidencia del rasgo talasémico en la población negra es de 1/12. Los cuidados de los pacientes con drepanocitosis han mejorado mucho desde que Herrick la describió por vez primera en 1910 (2). Casi 40 años después, Pauling y colaboradores demostraron que la hemoglobina falciforme tiene un patrón electroforético distinto al de la hemoglobina normal en los adultos, subsecuentemente se documentó que la producción de esta hemoglobina anormal era por una mutación puntual específica. Tal mutación se debe a la sustitución de valina por ácido glutámico en la posición seis del gen codificador para β -globulinas en el cromosoma 11, lo que da como resultado una producción de moléculas anormales. La identificación de esta hemoglobinopatía requiere electroforesis, combinando los datos clínicos con tal procedimiento se logran identificar las variantes más frecuentes. Para las variantes raras se llega a requerir cromatografía líquida de alta resolución (1).

La hemoglobina falciforme se polimeriza cuando se desoxigena, lo que resulta en eritrocitos de forma anormal (drepanocitos) que son rígidos e incapaces de franquear los capilares muy pequeños. La precipitación intravascular disminuye la vida de los eritrocitos y ocasiona síntomas vaso-oclusivos secundarios a hipoxia local, aunado a las anomalías vasculares,

trombosis y alteraciones en la adhesión eventualmente provocan disfunción orgánica (5).

Las manifestaciones urológicas que se presentan con mayor frecuencia son hematuria, infecciones de vías urinarias y priapismo. Los avances en el cuidado de estos enfermos a través del tiempo ha dado como resultado un incremento en la sobrevida y en la calidad de vida, ya que en los años sesenta los pacientes vivos no rebasaban los catorce años. Las causas de mortalidad corresponden a infecciones por encapsulados como neumococo, síndrome torácico agudo, secuestro esplénico y eventos vasculares cerebrales (1).

La mortalidad más elevada ocurre en los primeros dos años de vida, por lo tanto se debe buscar de forma intencionada una hemoglobinopatía en un producto de riesgo. Esto permite administrar de manera temprana los cuidados que requieren como es educar a los cuidadores sobre las complicaciones, administración de penicilina profiláctica, aplicación de vacunas contra encapsulados y tratamiento agresivo de episodios febriles. Aquellos enfermos que presentan niveles bajos de hemoglobina, leucocitosis sin estar infectados y niveles relativamente bajo de hemoglobina fetal (HbF) tienen mayor morbimortalidad. Los neonatos tienen riesgo bajo de complicaciones por los niveles elevados de hemoglobina fetal, ésta no polimeriza con HbS dentro del eritrocito, por lo cual confiere un efecto "protector" contra la precipitación irreversible. En los individuos mayores se ha asociado enfermedad menos agresiva con niveles de hemoglobina F entre 10-20%, para inducir un incremento en hemoglobina fetal se ha demostrado la utilidad de la hidroxiurea (2).

El tratamiento con hidroxiurea logra elevar los niveles de HbF y disminuir la gravedad clínica de la drepanocitosis como suelen ser eventos vaso-oclusivos dolorosos, hospitalizaciones, síndrome torácico agudo y requerimientos transfusionales con paquetes globulares (1).

Alteraciones en la función renal

La presencia de insuficiencia renal crónica (IRC) en drepanocitosis varía entre 5-18% de la población con tal enfermedad. La edad media de presentación en quienes desarrollan insuficiencia renal es a los 23 años, y la supervivencia es de aproximadamente cuatro años una vez que llegan a la fase terminal. La presencia de los haplotipos β S incrementa el riesgo de padecer nefropatía por células falciformes (NCF). Además está bien identificado que la IRC es el mayor factor de riesgo asociado a mortalidad temprana en jóvenes con anemia de células falciformes (5).

Las manifestaciones renales se pueden encontrar en los homocigotos o en heterocigotos con cualquier variante, comprenden la desde incapacidad para concentrar adecuadamente la orina hasta el estadio terminal (2). Los riñones de pacientes homocigotos para enfermedad de células falciformes (HbSS) se encuentran afectados por los cambios hemodinámicos de la anemia crónica y como consecuencia de oclusión vascular, especialmente a nivel de la médula renal (1).

El daño a nivel de las nefronas distales y función medular provocan reducción en la capacidad de concentración, acidificación urinaria y alteraciones en el metabolismo del potasio, tales datos se observan con frecuencia en estos sujetos. En niños y jóvenes afectados la tasa de filtración glomerular (TFG) excede los valores considerados normales, posteriormente hay una disminución gradual en la filtración lo cual puede resultar en falla renal crónica asociada o no con cambios glomerulares. La prevalencia de proteinuria en pacientes con HbSS se ha reportado entre 17-33% en estudios que la miden mediante tiras reactivas.

La nefropatía suele ser independiente de la afección a otros órganos pero en algunos estudios hay evidencia sobre la relación que guarda el involucro renal con eventos vasculares cerebrales y crisis vaso-oclusivas. Algunos factores predictores para desarrollar nefropatía son los mismos que predicen mala evolución, como concentraciones disminuidas de hemoglobina, volumen corpuscular medio elevado y leucocitosis. Al parecer, los niveles de hemoglobina fetal no son protectores para el riñón. Mientras que los individuos jóvenes con frecuencia están libres de proteinuria, la incidencia de glomerulonefritis con la edad afectando a 10% de los pacientes entre 13-17 años y 12% entre 18-21 años. No hay predilección en cuanto a género se refiere para la nefropatía, sin embargo algunos análisis reportan cierta tendencia hacia los hombres (2).

Fisiopatología

El lecho arterial de la microvasculatura renal tiene baja tensión de oxígeno. La hipertonicidad y el pH bajo de la médula renal promueven la formación de polímeros de hemoglobina en los eritrocitos con deformidad en las células drepanocíticas, lo que ocasiona incremento en la viscosidad sanguínea y edema intersticial, ambos son factores predisponentes para isquemia e infarto en la microcirculación renal. La obliteración de la vasculatura medular ocasiona lesiones segmentarias y fibrosis intersticial (papilectomía estructural), que resultan en dilatación de las pelvis renales y venas. Puede ocurrir hematuria por la ruptura de los vasos, causada por tales lesiones segmentarias y ensanchamiento del lecho venoso. Hay desarrollo de circulación colateral con orientación anormal hacia la médula, lo cual interfiere con los mecanismos intercambiadores concurrentes, esto con los años culmina en pérdida irreversible de la tonicidad medular. El flujo renal cortical y la tasa de filtración glomerular incrementan, tal vez por la secreción de prostaglandinas medulares vasodilatadoras. La hiperfiltración junto con la hipertrofia glomerular puede llevar hacia glomeruloesclerosis. Una vez que es evidente la progresión del daño glomerular, la tasa de filtración va disminuyendo (asociado a otros factores como la ingesta de analgésicos que independientemente pueden provocar nefritis intersticial) (9).

Hallazgos clínicos y laboratoriales de la nefropatía con respecto a los mecanismos fisiopatológicos

Hipostenuria: La incapacidad para producir orina concentrada con una gravedad específica mayor a 1.010-1.012 es la primera evidencia de tonicidad medular defectuosa. En mayores de 10 años la concentración urinaria máxima disminuye a 400 mosmol/kg H₂O. En sujetos menores de 15 años la alteración es reversible al administrar transfusiones múltiples de eritrocitos normales, en pacientes mayores de 15 años el proceso suele ser irreversible (1). Es común en niños y jóvenes la presencia de enuresis nocturna, con una prevalencia reportada de 28-37%, se pensaba inicialmente que esto ocurre por hipostenuria pero parece ser multifactorial (como lo es en la población general). La hipostenuria puede producir un gasto urinario mayor de lo habitual, con el consecuente incremento en el riesgo de deshidratación (2,3).

Hematuria: Al parecer la precipitación de la hemoglobina induce infartos microscópicos en la médula y papilas renales; los pacientes con rasgo falciforme son particularmente propensos a tener hematuria macroscópica no dolorosa. La hematuria asintomática es una de las manifestaciones prevalentes de la NCF, ocurre en sujetos homocitos o heterocigotos de cualquier edad. La hematuria macroscópica puede observarse inclusive en sujetos con rasgo falciforme, ya sea que acompañe o no a la enfermedad de Von Willebrand y sin que tengan sangrado extrarrenal. Usualmente es unilateral y el riñón izquierdo está afectado cuatro veces más (en frecuencia) que el derecho. Esto tal vez se explique por el incremento en la presión venosa ocasionado por el mayor calibre de la arteria renal izquierda. La mayoría de los episodios son autolimitados aunque pueden tener periodos de hematuria macroscópica prolongados (1,2,3).

Alteraciones tubulares: En cuanto al desarrollo de acidosis tubular renal, en ACF la acidificación renal es normal. Los túbulos distales de los pacientes con hemoglobina S homocigota (Hb-SS) requieren un estímulo ácido mayor para alcanzar el gradiente máximo de transporte sanguíneo-urinario de iones hidrogenión. Esta alteración no suele causar acidosis metabólica sistémica y no hay pérdida proximal de bicarbonato (1).

Hiperfiltración: La hiperfiltración es común en pacientes jóvenes, está estrechamente relacionada con hipertrofia glomerular. Desde los años 50 se identificó que la TFG en niños con ACF era anormalmente elevada, se normalizaba en la adolescencia y disminuía con mayor edad. Una vez instalado el daño renal la TFG desciende probablemente por glomerulosclerosis que culmina en IRCT (2).

Proteinuria y glomerulopatía: La glomerulonefritis es más frecuente en pacientes homocigotos. La proteinuria es un hallazgo frecuente en NCF, se presenta en 30% de los pacientes en un seguimiento a largo plazo. Tanto la proteinuria como la insuficiencia renal incrementan con la edad en un patrón paralelo. Ocurre síndrome nefrótico en aproximadamente 40% de los pacientes con NCF, esto se ha clasificado como un predictor de progresión de falla renal. Es prácticamente inevitable el desarrollo de enfermedad renal terminal en los pacientes con síndrome nefrótico. Se piensa que el desarrollo de hipertensión capilar glomerular por obstrucción microvascular, incrementa la presión de filtración transglomerular con incremento en la proteinuria (2). Esto se sustenta por la respuesta al administrar medicamentos inhibidores de la ECA. La administración a corto plazo de estos medicamentos ha demostrado disminución en la proteinuria sin caída significativa en las cifras tensionales (10).

Hipertensión: La incidencia de hipertensión en pacientes homocigotos es menor que en la población general. Se ha sugerido un estado perdedor de sal por parte del riñón para explicar la poca incidencia de hipertensión en estos pacientes, aunque esto implicaría depleción crónica de volumen. Hay que considerar que niveles aparentemente normales de tensión arterial en estos individuos pueden ser altos para tal población, agregando a los pacientes un factor de riesgo en cuanto a enfermedades cardiovasculares (3).

Falla renal aguda: Representa una complicación en el 10% de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de ACF. Con frecuencia se detecta un factor concomitante como infecciones o rabdomiólisis. Los episodios de rabdomiólisis suelen ocurrir durante el ejercicio extenuante, en sepsis o cuando los pacientes son sometidos a anestesia general. Menos frecuentemente, se ha reportado trombosis renal o hemólisis intravascular como causas de insuficiencia renal aguda. En cuanto a las crisis hemolíticas, son particularmente propensos a desarrollar insuficiencia renal durante periodos de hipotensión, hipoxia o acidosis. El pronóstico en tales casos suele ser favorable, se ha reportado que los pacientes que sobreviven a crisis hemolíticas, la mayoría (aproximadamente el 83%) tiene recuperación de la función renal por completo sin progresión hacia enfermedad renal terminal (7).

Insuficiencia renal crónica (IRCT) y terapia sustitutiva: La desarrollan habitualmente entre la tercera y quinta década de la vida, suele ser el resultado de glomeruloesclerosis. El desarrollo de IRCT ocurre entre la tercera y la quinta década de la vida, aunque las anomalías renales inician en edades más tempranas. La proteinuria se asocia con glomeruloesclerosis en la biopsia renal. Es entonces razonable establecer que la insuficiencia renal es consecuencia de la progresión de tales mecanismos nocivos, manifestada clínicamente por proteinuria y representada por hipertrofia glomerular y glomeruloesclerosis focal

y segmentaria en el estudio histopatológico. Los episodios de priapismo, específicamente aquellos con presentación en etapa postpuberal y enfermedad tricorpórea (involucro del cuerpo cavernoso y cuerpos esponjosos) tiene un mayor riesgo de falla multiorgánica, incluyendo IRC. Es importante destacar que en los individuos sometidos a trasplante, los resultados no han sido del todo favorables. A pesar de que son pacientes jóvenes, tienen eventos vasooclusivos dolorosos frecuentes, asociados a rechazo del trasplante de forma rápida e irreversible (7).

Infecciones de vías urinarias: Los pacientes con ACF son más susceptibles a padecer infecciones de vías urinarias (IVU). En un estudio se revisaron 321 casos de niños con ACF de los cuales el 7% presentó IVU, una tercera parte de esa población se asoció con episodios febriles. Hay predominancia en el género femenino y el germen aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli*. Muchos de los episodios de septicemia por gram negativos en esta población son secundarios a tales infecciones, además las embarazadas con ACF tienen mayor propensión para IVU. Se desconoce por completo la etiología de esta asociación (1,2).

Carcinoma medular renal: La incidencia de cáncer renal en la población afectada por ACF es de 1.74 por 1000 pacientes al año, con mortalidad de 1 caso por 1000 pacientes al año. Existe poca evidencia que demuestre que la ACF predispone hacia malignidad renal, sin embargo se ha descrito una tumoración de alta malignidad y agresividad, prevalente entre los sujetos heterocigotos como HbAS o HbSC que se conoce como carcinoma medular renal. Ocurre en niños y adultos con progresión muy rápida y sobrevida promedio de 15 semanas. La presentación clínica comprende hematuria y dolor en la fosa renal, datos poco específicos en cuanto a las manifestaciones renales en ACF. Microscópicamente, los tumores tienen un patrón reticular o quístico adenoideo con regiones de pobre diferenciación en el estroma, con apariencia mucinoide o edematosa. Dado que suele presentarse en personas jóvenes, se piensa que los factores genéticos juegan un papel importante. Probablemente esto se deba a mutaciones en el cromosoma 11, que además tiene relevancia en el desarrollo de otras neoplasias. El carcinoma medular es una neoplasia sumamente agresiva que no modifica su curso a pesar de diferentes terapias inmuno-quimioterapéuticas. La respuesta al tratamiento (cirugía radical y quimioterapia agresiva) no ha sido alentadora pues se reporta que solo un paciente ha prolongado la sobrevida (8).

Patología

En 1960 se describió la hipertrofia glomerular como parte de la NCF. En los niños tal hallazgo se ha reportado con mayor frecuencia después de los dos años, pues en los adultos el diámetro promedio de los glomérulos es mayor que en las biopsias de control. Se ha observado también glomeruloesclerosis focal y segmentaria en las biopsias, los segmentos escleróticos se adhieren a la cápsula de Bowman con áreas de hialinosis, vacuolación lipídica y células espumosas. Hay también fibrosis intersticial focal y atrofia tubular adyacentes al glomérulo. La microscopía con inmunofluorescencia resulta positiva de forma irregular para IgM, C3, C1q en zonas escleróticas. No se han observado depósitos por complejos inmunes. Otras lesiones bien identificadas corresponden a glomerulonefritis membranoproliferativa no inmune. En la circulación de algunos pacientes se han detectado antígenos epiteliales tubulares y complejos renotubulares crioprecipitables antígeno-anticuerpo, sin definir una asociación clara de tales hallazgos con ACF. Las lesiones medulares consisten en edema, disrupción focal, fibrosis intersticial con atrofia e infiltración mononuclear. La necrosis papilar aparece focalmente, con algunos túbulos colectores rodeados por un área extensa de fibrosis. Los depósitos tubulares de hemosiderina observados en las biopsias podrían tener relación con la progresión de la nefropatía; por medio de resonancia magnética renal se han demostrado datos sugerentes de defectos locales en el metabolismo del hierro (3).

Diagnóstico

Una vez que la proteinuria se ha detectado mediante tira reactiva, se debe valorar de forma completa la función renal. Hay que considerar otras enfermedades además de la NCF. La presentación de edema súbito o proteinuria masiva (>3 gramos en 24 horas) sugieren inicialmente síndrome nefrótico idiopático, aunque hay que descartar trombosis de la vena renal por la predisposición que tienen estos pacientes.

En cuanto a la hematuria, se deben de excluir otras causas antes de atribuirla a NCF. Los estudios de imagen como ultrasonido renal y vesical sirven para identificar sangrado secundario a litiasis o tumores. Si como hallazgo hay incremento en la ecogenicidad de las pirámides renales o prominencia caliceal por urografía, en ausencia de hipercalcemia o nefrocalcinosis, esto sugiere NCF. Cuando hay hematuria macroscópica una cistoscopia puede identificar la fuente del sangrado. Se deben realizar también pruebas de coagulación para descartar la presencia de enfermedad de Von Willebrand en pacientes con rasgo falciforme.

El hallazgo de hiperfiltración no es tan importante como lo es el descenso en la TFG, en caso de presentarse disminución en la TFG y de forma concomitante proteinuria, se requiere un seguimiento estrecho (3).

Tratamiento

Se dirige hacia la prevención de las crisis vaso-oclusivas y el control de infecciones que pudieran empeorar la función renal, así como la identificación adecuada y manejo de complicaciones renales. La detección en la etapa neonatal ha incrementado la sobrevida de estos pacientes. En altitudes superiores a 2500 metros se recomienda la utilización de oxígeno suplementario; el ejercicio extenuante puede ser contraproducente por la generación de ácido láctico. Antes de someterlos a procedimientos quirúrgicos, se recomienda transfundir con paquetes globulares filtrados.

La monitorización estrecha de los balances hídricos es esencial, pues la pobre administración o la pérdida excesiva de líquido puede llevar a deshidratación con mayor facilidad que en la población normal. Con esto se expone a los pacientes a un riesgo potencial de desarrollar crisis drepanocíticas. El gasto urinario debe mantenerse sobre 2000 ml/día en adultos. En los estados de sobrecarga de volumen por múltiples transfusiones se puede administrar furosemide.

La mayoría de los episodios de hematuria remiten espontáneamente, pero en algunos casos puede ser masiva. Para tales casos se recomienda reposo en cama con la intención de prevenir desprendimiento de coágulos. El uso de soluciones hipotónicas (4 litros x 1.73m² al día) en conjunto con furosemide o

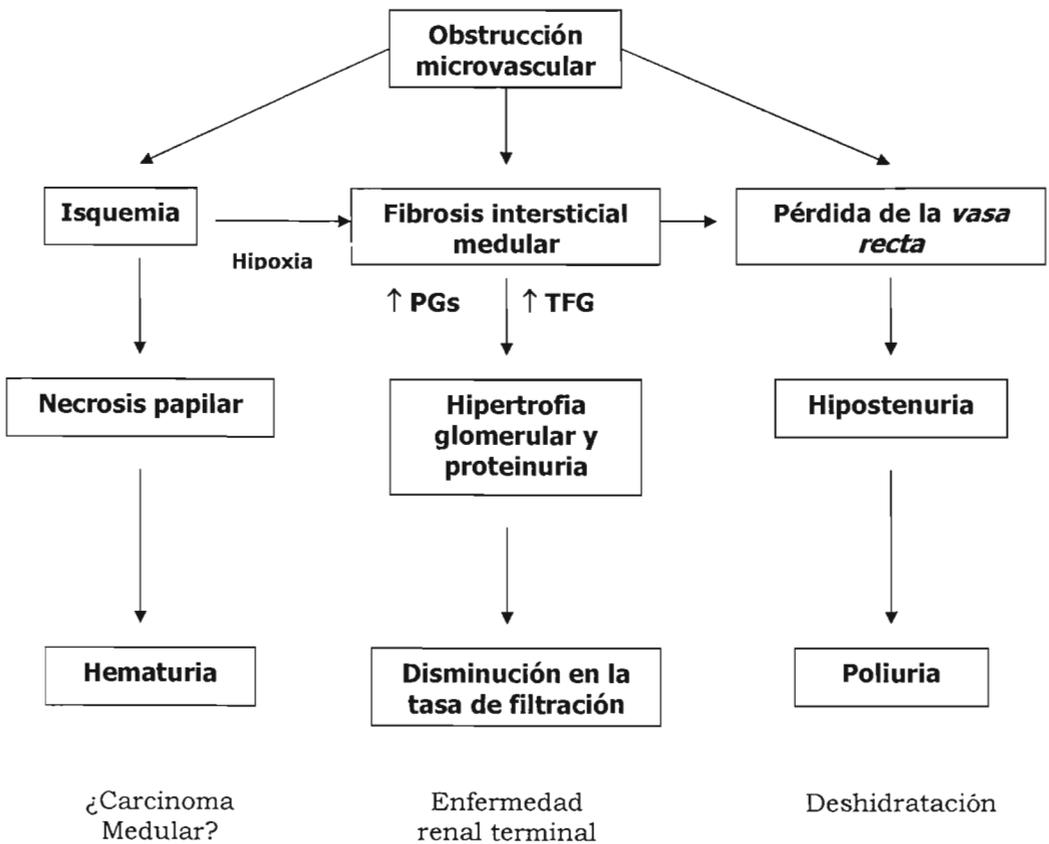
tiazidas eliminan de forma eficaz los coágulos de la vejiga, y alivian la precipitación de hemoglobina previniendo el desarrollo de necrosis papilar. La localización arteriográfica y embolización del segmento renal afectado se indican cuando los pacientes tienen un sangrado incoercible, casi nunca es necesario realizar nefrectomía.

Hay que evitar la ingesta exagerada de proteínas con la finalidad de prevenir el deterioro de la nefropatía. Pero la restricción proteica no se recomienda por el retraso en el crecimiento preexistente y el estado hipoenergético de los pacientes homocigotos. El uso de IECA disminuyen el grado de proteinuria. Por ejemplo, en un ensayo terapéutico en que evaluaron la administración de enalapril en diez pacientes con nefropatía leve, los niveles de proteinuria disminuyeron en 57% y se incrementaron nuevamente al retirar el medicamento (1).

En cuanto a enfermedad renal terminal, los datos en EEUU arrojan que durante el periodo de 1992-1996 esta entidad la padecieron 345 enfermos con ACF de una población de 332,459 pacientes (6). Comparativamente con la población abierta, son menos los pacientes con NCF que requirieron trasplante. Está comprobado que la sobrevida del trasplante en estos pacientes es la misma que en pacientes trasplantados por otras etiologías, es importante mencionar que las crisis hemolíticas se presentaban con mayor frecuencia durante el primer año postrasplante, asociado con el incremento en el hematocrito y la viscosidad plasmática. La preparación preoperatoria debe incluir múltiples transfusiones y el uso concomitante de hidroxiurea para incrementar la producción de hemoglobina F, esto con la finalidad de disminuir el hematocrito y así disminuir también la frecuencia de las crisis. La hemodiálisis es el procedimiento de elección para los pacientes terminales, no tienen mayor número de complicaciones que el resto de la población en diálisis (7).

Con todo lo anterior se puede concluir que la NCF es una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes afectados por ACF, con marcadores clínicos y genéticos específicos que son indicadores de progresión. La precipitación crónica promueve distintos mecanismos de lesión renal, tales como papilectomía estructural, alteraciones en la concentración de orina, hiperfiltración e hipertrofia glomerular con esclerosis. La detección clínica de estas alteraciones por medio de sus manifestaciones orgánicas, así como de los factores para desarrollo de carcinoma medular, nos permiten ofrecer un tratamiento racional a estos pacientes. La diálisis crónica y el trasplante representan opciones viables cuando llegan a etapa terminal.

ALGORITMO ETIOLÓGICO PARA NEFROPATÍA POR CÉLULAS FALCIFORMES



OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar las características demográficas y genéticas, así como las manifestaciones renales clínicas y laboratoriales, en la serie de pacientes con anemia de células falciformes en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ).

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de los pacientes afectados y sus cariotipos.
- Describir las comorbilidades de cada paciente con respecto al diagnóstico de anemia falciforme
- Estudiar la función renal de cada paciente con los datos recolectados del expediente clínico
- Describir las manifestaciones renales de la enfermedad falciforme durante su evolución y durante los episodios de crisis hemolíticas.
- Describir los factores de riesgo para desarrollo de nefropatía falciforme en cada paciente
- Describir los niveles de tensión arterial en cada paciente con los datos obtenidos del expediente clínico
- Conocer los niveles de hemoglobina fetal en aquellos casos que fue cuantificada
- Describir los agentes nefrotóxicos concomitantes en cada uno de los casos.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los enfermos con diagnóstico de enfermedad por células falciformes en el INCMNSZ. La serie corresponde a los pacientes admitidos a la institución en el periodo de enero 1995 hasta enero 2005 con tal diagnóstico. La base de datos del Archivo Clínico mostró doce expedientes clínicos y se incluyó a todos los sujetos en la revisión.

Se recabaron las características demográficas relacionadas como la edad, sexo, edad al momento del diagnóstico, cariotipo y características raciales. Otros datos que conforman nuestra revisión son las comorbilidades asociadas, agentes nefrotóxicos (ya sean medicamentos o enfermedades concomitantes), episodios de crisis hemolíticas y la presencia de manifestaciones renales durante las mismas. Las manifestaciones renales y el desarrollo de nefropatía también se estudiaron durante la evolución de la enfermedad.

La función renal fue evaluada mediante el cálculo de filtración glomerular por el índice de Levey, niveles de creatinina sérica, características en el examen general de orina, albuminuria en 24 horas (en los casos que fue cuantificada) e imagen ultrasonográfica.

Además se describen los episodios de infección de vías urinarias, los niveles de tensión arterial y los factores predictores para desarrollo de nefropatía que se reflejan en niveles bajos de hemoglobina, cuentas leucocitarias elevadas y volumen corpuscular medio elevado. Describimos también los niveles de hemoglobina fetal en cada caso, a pesar de que existe controversia en cuanto a que los valores entre 10-20% proporcionen un efecto nefroprotector.

El presente estudio es retrospectivo, retrolectivo y descriptivo. El análisis estadístico se realizó con los programas Excel para Windows XP y SPSS 12.0 para Windows, mediante estadística descriptiva se expresan los resultados como promedio \pm desviación estándar para variables continuas con distribución normal.

RESULTADOS

Demográficos

El número de pacientes recolectados durante el periodo de diez años que corresponde a 1995-2005 fue de doce. Cinco de ellos son del género masculino (41.6%) y siete son del género femenino (58.3%). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 56.91 ± 62.46 meses, la edad promedio al momento del ingreso fue de 27.75 ± 9.35 años. Todos los pacientes se diagnosticaron en base a electroforesis de hemoglobinas e inducción de drepanocitos con metabisulfito.

En cuanto a los cariotipos, seis pacientes son homocigotos (50%) y seis pacientes son heterocigotos (50%) para drepanocitosis. De los pacientes heterocigoto, uno tiene cariotipo HbSC (paciente 1), tres tienen HbSA (paciente 2, 11 y 12), dos tienen concomitantemente rasgo talasémico o cariotipo HbS β (pacientes 5 y 8).

Todos los pacientes tienen antecedentes familiares positivos para enfermedad falciforme al menos en un familiar de primer grado. Racialmente, tres pacientes son mulatos (25%), ocho son mestizos (66%) y un paciente es negro (8%). Once pacientes son mexicanos y provenientes de regiones costeras, el paciente negro radica en México pero es canadiense de nacimiento y se desconoce el origen de sus familiares.

Tabla 1. Características demográficas

	<i>Edad (años)</i>	<i>Sexo</i>	<i>Cariotipo</i>	<i>Raza</i>
Paciente 1	20	M	Heterocigoto	Mulato
Paciente 2	20	F	Homocigoto	Mestizo
Paciente 3	32	F	Homocigoto	Mestizo
Paciente 4	26	F	Heterocigoto	Mestizo
Paciente 5	44	F	Heterocigoto	Mestizo
Paciente 6	19	F	Homocigoto	Mulato
Paciente 7	19	M	Homocigoto	Mulato
Paciente 8	40	F	Heterocigoto	Mestizo
Paciente 9	19	M	Homocigoto	Mestizo
Paciente 10	34	M	Homocigoto	Negra
Paciente 11	22	F	Heterocigoto	Mestizo
Paciente 12	38	M	Heterocigoto	Mestizo

Características clínicas

De los doce pacientes solo cuatro tenían comorbilidades. Un paciente presentaba osteopenia, uno tenía necrosis avascular de la cadera (se manejó con tratamiento quirúrgico), otro está infectado con virus de la hepatitis C y el otro es diabético.

Definimos crisis hemolíticas como aquellos eventos secundarios a precipitación de los polímeros de hemoglobina, tales como eventos vaso-oclusivos dolorosos, hospitalizaciones, síndrome torácico agudo y requerimientos transfusionales con paquetes globulares. Ocho pacientes (66.6%) presentaban más de cinco crisis por año, tres pacientes presentaban una o ninguna crisis anual (25%), un solo paciente presentaba entre una y cinco crisis por año (8.3%).

Tabla 2. Comorbilidades asociadas y número de eventos vaso-oclusivos anuales

	<i>Comorbilidades</i>	<i>No. de crisis anuales</i>
Paciente 1	Osteopenia	>5
Paciente 2	Necrosis avascular cadera	>5
Paciente 3	Ninguna	>5
Paciente 4	Ninguna	>5
Paciente 5	Infección por VHC	>5
Paciente 6	Ninguna	>5
Paciente 7	Ninguna	1 o ninguna
Paciente 8	Diabetes tipo 2	1 o ninguna
Paciente 9	Ninguna	>5
Paciente 10	Ninguna	>5
Paciente 11	Ninguna	1 o ninguna
Paciente 12	Ninguna	Entre 1-5

Agentes nefrotóxicos

Se consideró como agentes nefrotóxicos a los medicamentos que los pacientes ingirieran y que tuvieran tal efecto secundario. Asimismo clasificamos bajo este rubro las enfermedades asociadas a daño nefrotubular y glomerular.

Todos los pacientes tomaron antiinflamatorios no esteroideos en algún momento de la evolución, con mayor ingesta en los casos con crisis hemolíticas frecuentes (más de cinco por año).

En cuanto a las enfermedades concomitantes, dos pacientes (16.6%) desarrollaron hemosiderosis secundaria a politransfusiones a las que han sido sometidos, un paciente (8.3%) es diabético y un paciente (8.3%) tiene infección por virus de hepatitis C.

Función renal y manifestaciones renales de la enfermedad falciforme

Para evaluar este parámetro, se recolectaron los niveles de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y se calculó la tasa de filtración glomerular en base al índice de Levey. Cada variable la mostramos como un promedio de los valores obtenidos de cada expediente clínico. Diez pacientes (83%) rebasan la tasa de filtración glomerular por encima de 110 ml/min, un paciente tiene filtración de 84 ml/min y un paciente filtra por debajo de 70 ml/min (filtración promedio 59 ml/min). El mismo paciente con filtración glomerular disminuida tiene valores de creatinina sérica y BUN por encima de los normales (para creatinina 1.2 mg/dl y para BUN 22 mg/dl). El resto de los pacientes conserva niveles normales de creatinina y nitrógeno ureico en sangre. La filtración glomerular fue en promedio 142.25 ± 42.67 ml/min.

Tabla 3. Función renal de cada uno de los casos

	<i>Creatinina</i>	<i>BUN</i>	<i>Filtración glomerular (Levey)</i>
Paciente 1	0.68	17	172
Paciente 2	0.5	6	173
Paciente 3	0.36	11	175
Paciente 4	0.4	12	183
Paciente 5	0.6	15	126
Paciente 6	0.5	6.6	141
Paciente 7	0.54	14	199
Paciente 8	0.5	6	160
Paciente 9	0.97	4.2	113
Paciente 10	1	10	123
Paciente 11	0.83	12	83
Paciente 12	1.4	33	59

Figura 1. Filtración glomerular (Levey)

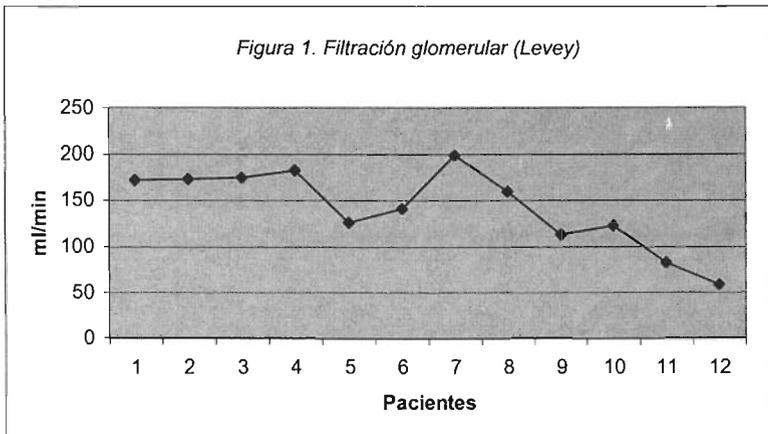
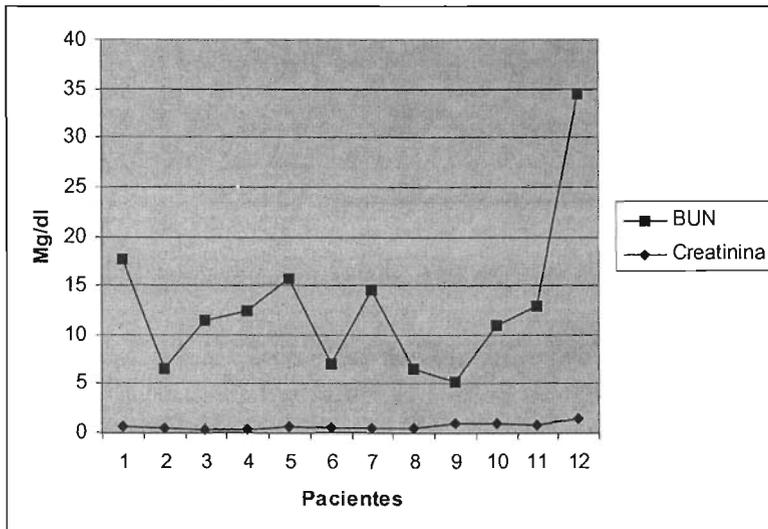


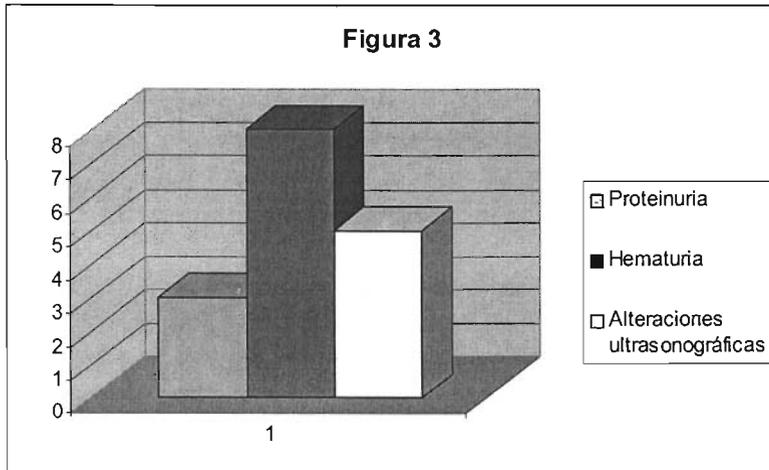
Figura 2. Niveles de creatinina y BUN



Cuando los pacientes ingresaron a nuestra institución, se recolectaron muestras para urianálisis las cuales resultaron normales en un inicio. Durante la evolución, tres pacientes (25%) desarrollaron proteinuria (excreción de proteínas en orina superior a 30 mg/dl) de los cuales, el paciente 12 tuvo un síndrome nefrótico que por biopsia resultó glomerulonefritis por inmunocomplejos. De la misma manera ocho pacientes (66.6%) desarrollaron hematuria (más de tres eritrocitos por campo) en algún momento. Cinco pacientes tuvieron alteraciones morfológicas por ultrasonido renal.

Tabla 4. Características del urianálisis y ultrasonido renal

	<i>Albuminuria</i>	<i>Hematuria</i>	<i>USG renal</i>
Paciente 1	No	Si	No realizado
Paciente 2	No	Si	Hipertrofia renal izquierda
Paciente 3	No	Si	Necrosis papilar bilateral
Paciente 4	No	Si	Normal
Paciente 5	No	No	Daño crónico bilateral
Paciente 6	No	Si	Normal
Paciente 7	Si	Si	Daño crónico bilateral
Paciente 8	Si	Si	Normal
Paciente 9	No	No	Normal
Paciente 10	No	No	Dilatación sistema colector derecho
Paciente 11	No	No	Normal
Paciente 12	Si	Si	Morfológicamente sin alteraciones



Con respecto a los episodios de infección de vías urinarias, cinco pacientes (41.6%) la presentaron con las crisis hemolíticas. Siete pacientes (58.3%) tuvieron alteraciones renales durante los episodios de crisis hemolíticas.

Tabla 5. Manifestaciones renales durante crisis hemolíticas y episodios de IVU

	<i>Infección de vías urinarias</i>	<i>Manifestaciones renales/urológicas durante crisis</i>
Paciente 1	No	Hematuria
Paciente 2	Cistitis	Hematuria e infección urinaria
Paciente 3	No	Ninguna
Paciente 4	No	Oliguria y hematuria
Paciente 5	Pielonefritis por E. coli	Oliguria y pielonefritis
Paciente 6	No	Ninguna
Paciente 7	No	Ninguna
Paciente 8	Cistitis	Infección urinaria
Paciente 9	No	Ninguna
Paciente 10	Cistitis	Infección urinaria
Paciente 11	No	Ninguna
Paciente 12	Pielonefritis	Insuficiencia renal aguda / Glomerulonefritis

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Factores predisponentes para el desarrollo de nefropatía

A continuación se describen los niveles de hemoglobina, leucocitos y volumen globular medio de nuestra serie de casos. La media de los niveles de hemoglobina es de 10.71 ± 3.11 g/dl, la media de los volúmenes globulares es de 96.91 ± 11.72 . Siete pacientes (58.3%) tienen niveles de hemoglobina por debajo de 14 mg/dl, siete pacientes (58.3%) tienen cifras leucocitarias superiores a 12,000 leucocitos por campo, tres pacientes (25%) tienen volumen globular medio superior a 110.

Tabla 6. Factores predisponentes para nefropatía

	<i>Niveles de Hb (g/dl)</i>	<i>Cifra leucocitaria</i>	<i>Volumen globular medio</i>
Paciente 1	14.8	5,800	84
Paciente 2	10.2	18,800	93.8
Paciente 3	8.4	22,300	113
Paciente 4	8.2	13,400	114
Paciente 5	9.3	22,300	90.7
Paciente 6	9	9,200	78
Paciente 7	8.1	21,700	95
Paciente 8	8.8	10,300	114
Paciente 9	14.5	13,900	94
Paciente 10	15	7,400	95
Paciente 11	15	6,100	89.5
Paciente 12	7.3	25,000	102

Figura 4. Niveles de hemoglobina

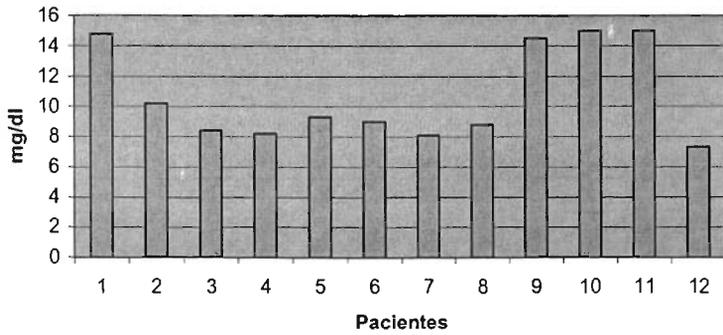
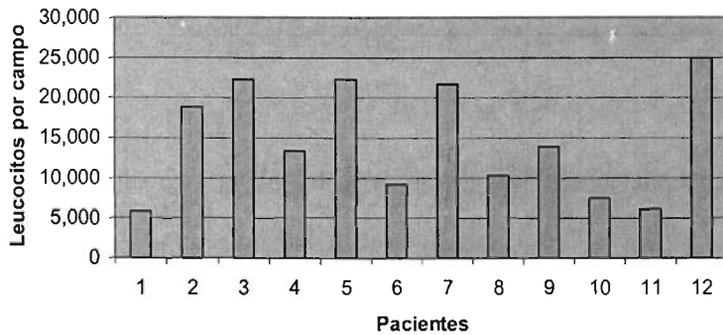
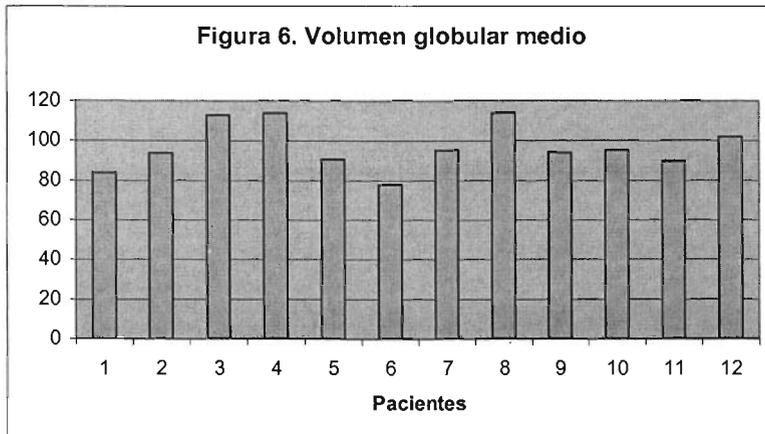


Figura 5. Cifra leucocitaria





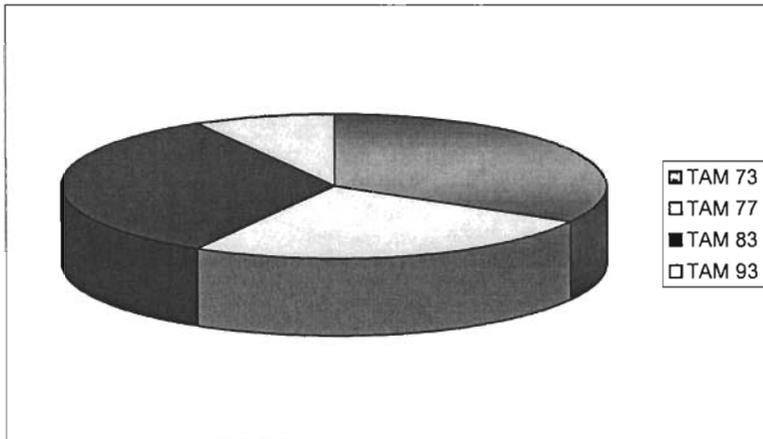
Cifras tensionales

Ninguno de los pacientes padece hipertensión arterial sistémica. La tensión arterial media (TAM) en promedio fue de 79 ± 6.14 mmHg. Tres pacientes (25%) tienen 77 mmHg de TAM, cuatro pacientes (33.3%) tienen TAM de 73 mmHg, cuatro pacientes (33%) tienen TAM de 83 mmHg y un paciente (8.3%) tiene TAM de 93 mmHg.

Tabla 7. Tensión arterial

	<i>Tensión arterial (mm/Hg)</i>	<i>Tensión arterial media (mm/Hg)</i>
Paciente 1	110/70	83
Paciente 2	110/60	77
Paciente 3	110/70	83
Paciente 4	110/60	77
Paciente 5	110/60	77
Paciente 6	100/60	73
Paciente 7	100/60	73
Paciente 8	110/70	83
Paciente 9	100/60	73
Paciente 10	110/70	83
Paciente 11	100/60	73
Paciente 12	120/80	93

Figura 7. Distribución de tensión arterial media (mmHg)



Niveles de hemoglobina fetal

Se determinaron los niveles de hemoglobina fetal en cinco pacientes, solamente uno de ellos los tiene entre 10-20%

Tabla 8. Niveles de hemoglobina fetal (%)

	<i>Niveles de HbF</i>
Paciente 2	1.8
Paciente 3	4.3
Paciente 4	4.9
Paciente 7	17
Paciente 8	7.2

DISCUSIÓN

Si bien la serie de casos es corta a pesar de ser nuestra Institución un hospital de referencia para los enfermos con drepanocitosis, no por esto la importancia de la enfermedad se ha de demeritar. La incidencia es evidentemente mucho menor por las características raciales de la población mexicana; es bien conocido que la enfermedad predomina en los sujetos de raza negra y en nuestro país esta corresponde a la minoría. En el presente estudio solamente se identificó a un sujeto negro, de origen canadiense y que es homocigoto para drepanocitosis. La proporción entre homocigotos y heterocigotos es idéntica, en este estudio no guarda relación alguna el cariotipo con la frecuencia de las crisis hemolíticas.

Solo cuatro pacientes tiene comorbilidades, de las cuales dos son asociadas al diagnóstico (necrosis avascular y osteopenia). El paciente diabético y el paciente con infección por virus de hepatitis C tienen preservada su función renal, al igual que los dos pacientes con hemosiderosis secundaria a politransfusiones.

Documentamos perfectamente que en cuanto a las alteraciones en la filtración glomerular, la mayoría de los pacientes (83%) presentan tasas de filtración glomerular por encima del valor normal. Uno de los pacientes tiene deterioro franco de la función renal manifestado por disminución en la tasa de filtración, elevación en las cifras de creatinina sérica e inclusive síndrome nefrótico asociado a glomerulonefritis por inmunocomplejos por biopsia renal. En algún momento de la evolución, tres pacientes desarrollaron albuminuria y ocho desarrollaron hematuria. Asimismo, existe daño documentado por estudios de imagen en varios sujetos a pesar de que no tienen alteraciones en las pruebas de funcionamiento renal. La incidencia de infección en vías urinarias efectivamente es alta, tal como se discute en la literatura médica.

Los factores de riesgo para desarrollo de nefropatía aparecen en varios pacientes de nuestro estudio, sin embargo se requiere de un seguimiento a mayor tiempo para verificar si efectivamente estos pacientes desarrollan daño renal.

La mayoría de los pacientes tienen cifras tensionales menores a las de la población que no padece la enfermedad, esto corresponde con lo descrito en la bibliografía revisada.

Solo uno de los pacientes tiene niveles de hemoglobina fetal considerados como "protectores", es decir, niveles entre 10-20%. Efectivamente este sujeto tiene menos episodios anuales de crisis vaso-oclusivas que los demás pacientes a pesar de ser homocigoto, pero la muestra es tan pequeña que no es posible discernir sin la hemoglobina fetal le puede brindar un efecto nefroprotector a los pacientes, por lo cual este punto persiste en debate para nosotros.

Las limitantes de nuestro estudio son que nuestra muestra es pequeña pues la incidencia de la enfermedad es baja en nuestro país. Propusimos un diseño descriptivo pero sería mejor hacer un análisis transversal de la población para conocer las variables en una línea temporal idéntica. Por ejemplo, en la bibliografía revisada se describe que la alteración fisiopatológica inicial en la nefropatía se encuentra en la concentración renal defectuosa. Nosotros no pudimos determinar esta variable porque hasta el momento a ningún paciente se le ha realizado tal análisis.

Ningún paciente ha desarrollado carcinoma medular, se describe en los artículos que esta tumoración es infrecuente pero muy agresiva y letal.

Como conclusión, la nefropatía falciforme abarca una constelación inmensa de alteraciones, todas con respecto a mecanismos fisiopatológicos secundarios a la precipitación de los polímeros de hemoglobina. En nuestra institución solamente se le ofreció tratamiento al paciente que presentó el daño renal de la forma más aparatosa, pero el resto de los pacientes no han sido identificados ni se les ha evaluado por completo en este rubro. Si la edad promedio para la presentación de la nefropatía es a los 23 años, todos los pacientes deben ser vigilados durante la evolución del padecimiento y durante los episodios de crisis hemolíticas con los estudios pertinentes. De esta forma se puede evitar la progresión de la insuficiencia renal con los tratamientos adecuados antes de llegar a la fase terminal y requerir terapia sustitutiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saborio P. et al: *Sickle cell nephropathy*. J Am Soc Nephrol 10: 187-192,1999
2. Bruno D. et al: *Genitourinary complications of sickle cell disease*. The Journal of Urology 166: 803-811, 2001
3. Sesso R. et al: *Renal dysfunction in patients with sickle cell anemia or sickle cell trait*. Braz J Med Biol Res 31: 1257-1262, 1998
4. Peñaloza R. et al: *La anemia de células falciformes y la genética de la población mexicana*. Gac Med Méx 132: 337-338, 1998
5. Ataga KI. et al: *Renal abnormalities in sickle cell disease*. Am J Hematol 63: 205-11, 2000
6. United States Renal Data System: 1998 Annual Data Report: *Incidence and prevalence of ESRD*. Am J Kidney Dis 32: 38-49, 1998
7. Wong WY. et al: *Renal failure in sickle cell anemia*. Haematol Oncol Clin North Am 10: 1321-1331, 1996
8. Avery RA. et al: *Renal medullary carcinoma: Clinical and therapeutic aspects of a newly described tumor*. Cancer 78: 128-132, 1996
9. Francis R. et al: *Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions*. Blood 77: 1405, 1991
10. Falk RJ. et al: *Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme*. N Eng J Med 326: 910-915, 1992