



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUROESTE, DF.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA

EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD RENAL EN LA HEMOGLOBINURIA
PAROXÍSTICA NOCTURNA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA

PRESENTA

DR. RAFAEL ÁLVAREZ RIVERA

ASESOR:

DRA. SILVIA PALOMO PIÑÓN



MÉXICO, D.F.

2011



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.

Dra. Diana G. Menez Díaz

**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

Dra. Silvia Palomo Piñón

**JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

ÍNDICE

Datos de alumno y asesor	2
Introducción	4
Justificación	7
Planteamiento del problema	8
Objetivo	8
Material, pacientes y métodos	9
Selección de la muestra	11
Procedimientos	12
Análisis estadístico	12
Resultados	13
Discusión	18
Conclusión	21
Bibliografía	22
Anexos	24

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: **Sur del Distrito Federal** Unidad de adscripción: **HECMN SIGLO XXI, IMSS**

Autor: Apellido Paterno: Álvarez Materno: Rivera Nombre Rafael:

Matrícula: 99364806 **Especialidad:** Nefrología **Fecha de Graduación:** Febrero 2011

Título de la tesis: Evolución de la enfermedad renal en la hemoglobinuria paroxística nocturna

RESUMEN:

Introducción:

La hemoglobinuria paroxística nocturna, fue descrita por primera vez en 1911 y reconocida como entidad clínica en 1928. En 1957, Braren analizó 17 pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna, y encontró que todos ellos tenían afección renal en diferentes grados. El espectro de la afección renal es variable, y la falla renal crónica progresiva, ocurre años después de la hemoglobinuria, y se asocia con un grado variable de glomeruloesclerosis.

Objetivo:

Determinar si existe evolución de la afección renal en la hemoglobinuria paroxística nocturna

Material y métodos:

Mediante un análisis transversal, retrospectivo, se analizaron los expedientes clínicos de pacientes portadores de HPN de la consulta externa de Nefrología y/o hematología del HE CMN S XII para determinar el grado de afección renal y su progresión (del 2006 al 2010) además de los factores asociados a la misma mediante el análisis de variables demográficas, tensión arterial, tiempo de Dx de la HPN, síndrome nefrológico, determinación de urea, Cr, A úrico, lípidos, filtrado glomerular estimado mediante MDRD, Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de cualquier género, con Dx de HPN, evidencia de afección renal y con seguimiento constante a través de la consulta externa de Nefrología y/o Hematología. Los resultados se expresan mediante estadística descriptiva.

Resultados.

Se analizaron de forma analítica, transversal los datos de 12 pacientes, la edad promedio fue de 31.7 años, rango de ± 27 . 58% de la muestra fue del género masculino, 42% género femenino. El promedio de tiempo de Dx de HPN fue de 13 ± 13.5 años. De forma basal se encontró afección renal en 92% de los casos, el promedio de edad de la afección renal fue de 43 años, rango de 19 a 64 y su tiempo de duración fue de 5.9, con un rango de 1 a 16. Se encontró como factor común el consumo crónico de hierro en el total de la muestra. 50% mostraron alteraciones inespecíficas de la orina, 25% ERC y 16.6% presento FRA, 8.3% no mostro síndrome nefrológico alguno. Los factores asociados fueron: en 8.3% HAS, en 8.3% hiperuricemia, en 16.6% DM2 y en 16.6% dislipidemia. De forma basal se encontró acidosis metabólica en 16.6% de los casos, ERC en 24.9%, 8.3% en estadio III de K/DOQI, 8.3% en estadio IV y 8.3% en estadio V, alteraciones tubulares en 16.6% y proteinuria en 24.9%. Al analizar de forma retrospectiva 6 años de afección renal se encontró 24.9% desarrolló acidosis metabólica, el promedio de FG fue de $107.25 \text{ ml/min} \pm 100.5 \text{ ml/min}$, ERC en 33.2% de los casos 8.3% en estadio II de K/DOQI, 8.3% estadio III, en 8.3% estadio IV, y en 8.3% estadio V. 50% mostró alteraciones, tubulares, 41.5% mostró proteinuria con un promedio de $1.66 \text{ g/24 hrs} \pm 1 \text{ gr/24 hrs}$.

Conclusión:

El curso de la afección renal en la HPN no traduce deterioro de la misma al menos estimado por FG, sin embargo casi la totalidad de los pacientes presenta datos de afección tubulointerstitial manifestada principalmente por acidosis metabólica y proteinuria.

Palabras Clave:

- 1) Hemoglobinuria paroxística nocturna
- 2) Afección renal
- 3) Evolución

Páginas: 24 **Ilustraciones:** 7

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

Datos del alumno

- Apellido paterno: Álvarez
- Apellido materno: Rivera
- Nombre: Rafael
- Teléfono: 55 32 33 16 54
- Universidad Nacional Autónoma de México
- Facultad de Medicina
- Carrera: Especialidad en Nefrología
- No. de cuenta: 506214709

Datos del asesor

- Apellido paterno: Palomo
- Apellido materno: Piñón
- Nombre: Silvia

Datos de la Tesis

- Título: EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL EN LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA (F-2010-3601-105)
- No. de páginas 24
- Año 2011

TITULO:

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL EN LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

CLÍNICA

INVESTIGADORES:

RAFAEL ALVAREZ RIVERA, RESIDENTE DEL 5° AÑO DE NEFROLOGIA, DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, DR BERNARDO SEPÚLVEDA, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, MÉXICO DF.

DRA. SILVIA PALOMO PIÑÓN, MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ESTUDIANTE DEL DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA, DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPÚLVEDA G", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, MÉXICO DF.

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS, PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, MÉXICO, D.F.

DRA. ELIZABETH SÁNCHEZ VALLE, MAESTRÍA EN CIENCIAS, MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA, ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPÚLVEDA G", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, MÉXICO DF.

DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ, MEDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA, ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G", CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, MÉXICO, D.F.

SEDE: DEPARTAMENTOS DE HEMATOLOGIA Y NEFROLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, MÉXICO DF.

INTRODUCCIÓN:

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), ó Síndrome de Marchiafava-Micheli, fue descrita por primera vez en 1911 y reconocida como entidad clínica en 1928.

El mecanismo de la hemólisis recibió especial atención hasta finales de los años 30s, cuando el problema se abordó de forma independiente por Jordon en Holanda, Ham en América y Dacie en Inglaterra. Todos confirmaron los datos de Hymans van der Berg de que el defecto está en las células rojas, plasma normal y que la ligera acidificación del plasma in vitro resulta en un incremento en la hemólisis ^[1].

La HPN, se considera una enfermedad rara, adquirida, que afecta a las células madre hematopoyéticas, desorden que puede ocurrir a cualquier edad y en todas las poblaciones humanas. Se ha estimado una prevalencia de 1-10 por millón de personas. El dato clínico más característico es el paso episódico de orina oscura, debido a hemólisis intravascular que da al desorden el color de su nombre ^[2].

Los pacientes con HPN sufren trombosis y tiene complicaciones por falla de la médula ósea. La media de supervivencia se ha estimado entre 10 a 15 años. La trombosis es la causa más frecuente de muerte. Aparte de trasplante de médula ósea, no existe cura para la HPN. Sin embargo, resulta interesante que cerca de un 10% a un 15% de los pacientes pueden presentar remisión espontánea, la cual puede ocurrir después de algunos años de iniciada la enfermedad.

La historia natural de la HPN, es que es una enfermedad crónica. El diagnóstico de HPN es más frecuentemente hecho en adultos jóvenes; sin embargo, se puede presentar en ancianos y en niños. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son relacionadas con la anemia hemolítica, trombofilia, y falla de la médula ósea. La variabilidad de las manifestaciones clínicas ha hecho que se clasifique la HPN en subgrupos clínicos, incluidos HPN hemolítica y HPN trombótica, también referida como HPN clásica y HPN en otros escenarios de falla de médula ósea como HPN con anemia aplásica (AA/HPN) y HPN con síndrome mielodisplásico (MDS/HPN).

En un estudio realizado por Braren en 1957, 17 pacientes con HPN de larga evolución se analizaron de forma retrospectiva. Todos tenían afección renal en diferentes grados. 8 pacientes murieron, la autopsia reveló depósitos de hemosiderina en el túbulo contorneado proximal en grados variables.

La trombosis de la vena renal, necrosis tubular aguda secundaria a nefropatía por pigmentos e infección recurrente del tracto urinario, son las causas principales de falla renal en pacientes con HPN.

La trombosis de la vena renal, se acompaña de dolor de espalda y hematuria macroscópica. La necrosis tubular aguda y la falla renal aguda, ocurren después de un evento mayor de hemólisis y son secundarias a la hemoglobinuria y los efectos tóxicos del grupo hem y el hierro, disminuyendo la perfusión renal y causando obstrucción tubular por cilindros de pigmentos, encontrando a menudo siderosis renal mediante IRM.

La falla renal crónica progresiva, ocurre años después de la hemoglobinuria y se asocia con un grado variable de glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial ^[3].

La afección renal en la HPN (descrita inicialmente por Rubin), puede a menudo no ser evidente en la clínica, sin embargo cuando se manifiesta, puede aparecer como falla renal aguda y en raras ocasiones como enfermedad renal crónica, atribuida de forma inicial a los efectos de la hemólisis.

Clark et al, tras observar 21 pacientes con HPN, encontraron falla renal aguda, típicamente a los 6 u 8 días posteriores al episodio de hemólisis, y generalmente requieren hasta casi 4 semanas para recuperar la función renal. Además encontró datos de cronicidad en ellos, manifestada por alteraciones para concentrar la orina, aún con niveles de creatinina normales. En el examen histológico, los depósitos de hemosiderina en los túbulos contorneados proximales fueron un dato común en todos los pacientes, de forma independiente a la función renal. Ellos sugerían que el depósito de hemosiderina en el túbulo contorneado proximal era probablemente la causa de la disfunción renal aguda y que esto no dejaba daño renal residual significativo, y ellos opinaban que los microinfartos de la fibrosis intersticial eran los responsables de la declinación gradual de la función renal ^[4].

La falla renal aguda, es más común que se presente durante un episodio hemoglobinúrico agudo, el cual puede ser precipitado por transfusiones sanguíneas, infecciones, reacción a drogas, sueño y posterior a ejercicio extenuante, ejerciendo el efecto agudo por sobrecarga de hemosiderina, mientras que existe mayor controversia al desarrollo de la falla renal crónica. La siderosis renal se ha relacionado con atrofia tubular severa y fibrosis intersticial con la consiguiente insuficiencia ^[5].

Los pacientes con HPN pueden desarrollar falla renal crónica debido a varios co-factores. Asociados a los factores descritos por Clark, May y colaboradores sugirieron los posibles efectos tóxicos del hierro. Además de que la disfunción tubular, responsable de la acidosis, puede contribuir como un factor de importancia en algunos pacientes. Estudios in vivo realizados por Palle, mostraron que el hierro puede promover la peroxidación lipídica mediada por radicales hidroxilo, causando daño celular y muerte. La imagen por resonancia magnética (IRM), es la única modalidad de estudio a través de la cual se puede

demostrar los depósitos de hemosiderina en la corteza renal. La hemosiderina contiene hierro férrico, del cual se conoce tiene efectos paramagnéticos por sus átomos de hidrogeno adyacentes. Por lo tanto se puede encontrar tanto en los tiempos de relajación de T1 y T2 ^[6].

La semiología radiológica o ecográfica que se puede hallar en la HPN varia: nefromegalia inespecífica, adelgazamiento de las corticales, imágenes de infarto renal, necrosis papilar, nefritis intersticial, etc. La HPN produce una siderosis cortical renal cuya característica en la IRM es de apreciarse en una inversión de la intensidad normal entre la cortical y la médula en T1 y una baja intensidad cortical en T2. En concreto Tanaka y cols, describieron 3 distintos patrones en la IRM en los pacientes afectos de HPN, acordes a la distinta intensidad de la corteza renal. Mathieu y cols, demostraron un patrón de baja intensidad en once de doce pacientes estudiados con HPN. Está por ver si estos patrones en la IRM son específicos de la enfermedad de Marchiafava-Micheli o podrían acontecer en otras anemias hemolíticas. Dado que la ecografía no puede demostrar la sobrecarga de hierro en los riñones y que la tomografía axial computarizada tampoco ofrece un patrón específico, la IRM será la exploración de elección para el diagnóstico de la afectación renal en la HPN ^[7,8,9].

JUSTIFICACIÓN:

La hemoglobinuria paroxística nocturna, tiene una prevalencia de hasta 10 personas por millón de habitantes. En nuestro medio la afección es más frecuente en hombres (58%) que en mujeres (42%), con una edad mediana de edad de 42.5 años. Con los tratamientos actuales, tras la crisis hemoglobinúrica la recuperación de la falla renal aguda se presenta prácticamente en el 100% de los pacientes. La gran mayoría de ellos, a pesar de lo anterior, permanecen con datos tanto de laboratorio como de imagen de daño renal crónico, secundarios a los depósitos de hemosiderina. Al aumentar la sobrevida hasta casi 25 años tras el diagnóstico de HPN, la incidencia de siderosis renal también muestra un incremento, finalmente la termina presentando el 100% de los pacientes. Por lo anterior es importante determinar en nuestra población la velocidad de deterioro de la función renal y los factores asociados con la misma. Las alteraciones que con mayor frecuencia se encuentran al estudiar un paciente que padece HPN, se identifican en el sedimento urinario, ya que se documenta hasta en un 47%, mientras que los síndromes nefrológicos más comunes son la lesión renal aguda y la enfermedad renal crónica. Se analizara la progresión de la ERC en los pacientes de la CE de Hematología previamente estadificados en el 2004.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA GENERAL: ¿Existe deterioro de la filtración glomerular en la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna?

PREGUNTAS ESPECÍFICAS:

1.- ¿Cuáles son los factores que influyen en el deterioro de la filtración glomerular?

HIPOTESIS:

La filtración glomerular de los pacientes con HPN se deteriora en aquellos pacientes con enfermedad renal pre-existente y se favorece por la hemólisis crónica.

OBJETIVO:

Determinar si la filtración glomerular se deteriora en los pacientes con HPN y cuáles son los factores que participan en éste deterioro.

MATERIAL PACIENTES Y MÉTODO:

1.- DISEÑO: Cohorte prospectiva

2.- UNIVERSO DE TRABAJO: Pacientes con diagnóstico establecido de HPN que asisten regularmente a la consulta externa del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

3.- DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:

a) Dependiente: filtración glomerular.

b) Independiente: Etapa inicial de la ER, Hipertensión Arterial, Diabetes tipo 2, Dislipidemia, Hiperuricemia y Proteinuria.

c) Confusión: Crisis hemolítica aguda y tratamiento convencional de la HPN.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

Deterioro de la filtración glomerular: Se definió como la disminución de la filtración glomerular por debajo del 30% del valor basal estimada utilizando la fórmula MDRD⁴ con y sin elevación de la Cr basal. En aquellos pacientes con una filtración glomerular por debajo de 15 ml/minuto/1.73m²SC, la necesidad de terapia de reemplazo renal (diálisis peritoneal, hemodiálisis, trasplante renal) se tomó como positiva^[10]. Es una variable cuantitativa continua, con escala de razón.

Etapa de la ER: Las guías DOQI de nefrología la clasifican tomando en cuenta el filtrado glomerular (FG). Ver tabla 1 en el anexo^[11]. Es variable cuantitativa continua, con escala de razón

Comorbilidades:

Hipertensión Arterial: Se consideró la presencia de hipertensión, según las cifras del JNC VII (ver tabla 2 en el anexo)^[12,13] Es variable cuantitativa continua, con escala de razón

Diabetes mellitus tipo 2: Se consideró la presencia de diabetes mellitus tipo 2 bajo las siguientes consideraciones: a).- uso de fármacos antidiabéticos, b).- hemoglobina glucosilada (A1C) >6.5%, c).- glucosa sérica en ayuno (sin ingesta calórica por al menos 8 horas) mayor de 126 mg/dL, d).- glucosa sérica >200 mg/dL posterior a 2 horas de ingesta de 75 grs de glucosa anhidra disuelta en agua y e).- en pacientes con síntomas clásicos y con una glucosa sérica >200 mg/dL en una muestra aleatoria durante el día^[14, 15]. Variable nominal dicotómica

Dislipidemia: Se consideró presencia de dislipidemia en base a: cifras de colesterol total mayor de 220 mg/dl, triglicéridos mayores a 150 mg/dl, colesterol HDL menor de 40 mg/dl, o bien el consumo de medicamentos hipolipemiantes ^[16]. Es variable cuantitativa continua, con escala de razón

Hiperuricemia: Cifras de ácido úrico superior a 7.5 mg/dl o bien el antecedente de consumo de alopurinol. Variable nominal dicotómica

Proteinuria: La proteinuria es la excreción anormal de albúmina en la orina de 24 horas. Se calculó de acuerdo a la fórmula de Jaffé. Los resultados se expresan en gramos / día (g/d). Es anormal a partir de 300 mg / día. Para fines de protocolo se tomarán valores \geq a 1 g/día. Es una variable cuantitativa continua, con escala de razón.

Crisis hemolítica: Se consideró el reporte por escrito en el expediente sobre la presencia de episodio agudo de HPN secundario a lisis de eritrocitos. Variable nominal dicotómica

Tratamiento convencional de la HPN: a).- Corticoesteroides: son una opción de tratamiento para la HPN crónica y las exacerbaciones hemolíticas agudas, las dosis usuales oscilan entre 0.25 a 1 mg/kg por día. b).- andrógenos: solos o combinados con esteroides, han mostrado su efectividad para tratar la anemia de la HPN, las dosis usuales son de 200 a 400 mg/ día de danazol. c).- remplazo de hierro: se prefiere la vía oral para evitar exacerbaciones de hemólisis, la dosis se calcula en base al déficit. d).- transfusiones: suprime la eritropoyesis, disminuyendo los episodios de hemólisis. e).- esplenectomía: mejora citopenias, disminuye los episodios de hemólisis. f).- folatos: 5 mg/ día se recomienda para compensar sus requerimientos elevados por la gran actividad eritropoyética estimulada por la hemólisis. g).- inhibidores del complemento: eculizumab (anticuerpo monoclonal contra C5), es eficaz para controlar los episodios de hemólisis y mejorar la calidad de vida. h).- trasplante de células madre: es controversial, ya que los síntomas por lo general no se deben a falla medular ^[17,18]. Variable nominal, escala nominal.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Diagnóstico establecido de HPN
- Evidencia de ER de acuerdo a la definición establecida
- Edad \geq 18 años
- Cualquier género
- Seguimiento por la consulta externa del servicio de Hematología y/o Nefrología.
- Expediente clínico para su revisión.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Enfermedades terminales diferentes a la ER: neoplasias, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal aguda en un tiempo $<$ 6 meses
- Expediente clínico incompleto para su evaluación.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Prescripción de inmunosupresores para cualquier enfermedad diferente a la HPN.

PROCEDIMIENTOS:

La cohorte se integró en el año 2004 y tuvo un seguimiento en la consulta externa de los servicios de Hematología y Nefrología del hospital. Durante los 6 años de seguimiento, los pacientes han recibido tratamiento Médico y Dietético individualizado para sus necesidades y sólo el 25% ha sido enviado a revaloración Nefrológica después de la inicial. Las siguientes son las variables demográficas que se registraron: edad, género, presión arterial sistólica y diastólica, índice de masa corporal (IMC), tiempo de diagnóstico de la HPN, prescripción farmacológica, síndrome nefrológico y tiempo de administración de hierro por cualquier vía. Así mismo se registraron los siguientes parámetros de laboratorio y gabinete: glucosa, Hb glucosilada (en quien corresponda), urea, creatinina, ácido úrico, perfil de lípidos, pruebas funcionales hepáticas, filtración glomerular (MDRD⁴), proteinuria, relación proteinuria/CrU, examen general de orina (pH, densidad, sedimento), USG renal.

ANALISIS ESTADÍSTICO:

Estadística descriptiva y pruebas de normalidad. Para analizar las diferencias que tuvieron entre la filtración glomerular inicial y final se utilizó la T de Student y para analizar los factores de riesgo potenciales Análisis Multivariado. Una $p < 0.05$ fue considerada como significativa.

Resultados

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS (tabla 1)

Existe un total de 12 pacientes con diagnóstico establecido de HPN en el servicio de Hematología. La edad promedio actual es de 31.7 ± 27 años; el 58% son hombres y el 42% mujeres. Al momento actual tienen un promedio de 13 ± 13.5 años con el diagnóstico de HPN. Las comorbilidades que se encontraron con mayor frecuencia en la población estudiada fueron: dislipidemia en 16.6% de los casos, diabetes mellitus tipo 2 en el 16.6% de los casos, hiperuricemia en el 16.6% de los casos, litiasis renal en el 16.6% de los casos, y finalmente hipertensión arterial sistémica en el 8.3% de los casos.

En la valoración Nefrológica inicial el 92% de la cohorte presentó alteraciones en la evaluación de la función renal, y el 25% deterioro de la filtración glomerular. Estas anomalías tenían en promedio 5.9 años de haberse iniciado. Los pacientes recibían hierro de forma intermitente y por un tiempo promedio de 7.7 años (rango 1-20)

Tabla 1 (características demográficas)

EDAD	31.7 años (promedio) \pm 27
GENERO	58 hombres/42 mujeres (%)
TIEMPO DE DX DE HPN	13 años (promedio) \pm 13.5
ENFERMEDAD RENAL	92% al ingreso (%)
EDAD DE INICIO DE LA ER	43 años (promedio)
TIEMPO DE LA ERC	5.9 años (promedio)
USO DE HIERRO	7.7 años (promedio)
DISLIPIDEMIA	16.6%
HIPERURICEMIA	16.6%
DIABETES MELLITUS	16.6%
LITIASIS	16.6%
HIPERTENSION ARTERIAL	8.3%

SÍNDROMES NEFROLÓGICOS Y FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD RENAL (tabla 2)

Encontramos con mayor frecuencia la presencia de alteraciones inespecíficas de la orina en un 50% de los pacientes (n=6), en segundo lugar se encontró enfermedad renal crónica en un 25% de los pacientes estudiados (n=3), en 16.6% se encontró como síndrome nefrológico insuficiencia renal aguda (n=2) y en el 8.3% de la población estudiada no se documentó síndrome nefrológico alguno (n=1).

Como factores asociados para el desarrollo de la ERC encontramos en 8.3% (n=1) antecedente de hipertensión arterial sistémica, en 8.3% (n=1) antecedente de hiperuricemia, en 16.6% de los casos (n=2) antecedente de portar diabetes mellitus tipo 2 y en 16.6% de los casos (n=2) antecedente de ser portador de dislipidemia.

Tabla 2 (síndromes nefrológicos y factores de riesgo)

Sx nefrológico/comorbilidad	Porcentaje
Alteraciones inespecíficas de la orina	50%
Enfermedad renal crónica	25%
Insuficiencia renal aguda	16.3%
Dislipidemia	16.3%
Hiperuricemia	16.3%
Diabetes mellitus 2	16.3%
Litiasis renal	16.3%
Hipertensión arterial	16.3%

RESULTADOS BASALES (tabla 3)

Las cifras de urea basales fueron en promedio de 38.5 g/dL, \pm 29.5 mg/dL, respecto a las cifras de Cr se encontró como promedio 1.3 mg/dL \pm 1.95 mg/dL, el promedio de proteinuria en 24 hrs fue de 0.5 grs/24 hrs \pm 0.4 g/24 hrs, el promedio de FG estimado mediante la fórmula de MDRD⁴ fue de 92.1 ml/min, \pm 69 ml/min, el promedio de las cifras de ácido úrico encontrado fue de 5.25 mg/dL, \pm 2.7 mg/dL, las cifras promedio de colesterol fueron de 160.3 mg/dL, \pm 101 mg/dL, respecto a las cifras basales de triglicéridos se encontró en promedio 145.25 mg/dL \pm 444 mg/dL, en promedio el pH sérico fue de 7.37 \pm 0.065, las cifras de bicarbonato sérico en promedio fueron de 21.425 mEq/l, \pm 5.45 mEq/l, la pcO2 promedio fue de 37.25 mmHg, \pm 8.7 mmHg, la densidad urinaria en promedio fue de 1.012, \pm 0.0085, el pH urinario basal en promedio fue de 7.2, \pm 0.95 .

Tabla 3

Urea/Cr (mg/dL)	38.5/1.3 \pm 29.5/1.95
Proteinuria (g/día)	0.5 \pm 0.4
FGe (ml/min)	92.1 \pm 69
A úrico (mg/dL)	5.25 \pm 2.7
Colesterol/triglicéridos (mg/dL)	160.3/145.25 \pm 101/444
pH sérico	7.37 \pm 0.065
PcO2 (mm Hg)	37.25 \pm 8.7
HcO3 (mmol/L)	21.425 \pm 5.45
Densidad urinaria	1.012 \pm 0.0085
pH urinario	7.2 \pm 0.95

ALTERACIONES INICIALES (tabla 4)

Se encontró en un 16.6% de los casos acidosis metabólica al inicio de la monitorización (n=2), en 24.9% de los casos se encontró enfermedad renal crónica en estadios avanzados (n=3), en 8.3% (n=1) un estadio III de K/DOQI, en 8.3% (n=1) un estadio IV de K/DOQI y en 8.3% (n=1) un estadio V de K/DOQI, las alteraciones tubulares se encontraron en 16.6% de los casos (n=3), se logró documentar la presencia de proteinuria en rangos tubulares en 25% de los casos (n=3), con un promedio de la proteinuria de 2 g/24 hrs y un rango de 1.7 g/24 hrs a 2.5 g/24 hrs, en el examen general de orina un 25% de los pacientes (n=3) presentaron proteinuria, un 33.3% (n=4), presentaron bilirrubina y un 50% de la muestra (n=6) presentaron urobilinógeno.

Tabla 4 (alteraciones iniciales)

Acidosis metabólica	16.6%
Enfermedad renal crónica	25%
ERC estadio III K/DOQI	8.3%
ERC estadio IV K/DOQI	8.3%
ERC estadio V K/DOQI	8.3%
Proteinuria en RO 24 hrs	25%
Alteraciones en EGO	92%

ALTERACIONES FINALES (tabla 5)

Al comparar los resultados de 6 años posteriores a los exámenes basales se encontró en un 25% de los casos (n=3) la presencia de acidosis metabólica, el promedio de FG estimado mediante MDRD⁴ fue de 107.25 ml/min \pm 100.5ml/min, y la ERC en 33.3% de los casos (n=4), en 8.3% (n=1) estadio II, en 8.3% (n=1) estadio III, en 8.3% (n=1) estadio IV y en 8.3% (n=1) estadio V de K/DOQI. Al analizar los resultados a 6 años de seguimiento se encontró en 50% (n=6) la presencia de alteraciones tubulares, de la misma manera se encontró en 41.6% (n=5) la presencia de proteinuria con un promedio de 1.66 g/24 hrs \pm 1 g/24 hrs. En el examen general de orina al término del periodo de análisis se encontró en 50% (n=6) la presencia de urobilinógeno y en 33.2% (n=4) la presencia de bilirrubina.

Tabla 5 (alteraciones finales)

Acidosis metabólica	25%
Filtrado glomerular estimado	107.25 ml/min \pm 100.5 ml/min
Enfermedad renal crónica	33.3%
Estadio II K/DOQI	8.3%
Estadio III K/DOQI	8.3%
Estadio IV K/DOQI	8.3%
Estadio V K/DOQI	8.3%
Alteraciones tubulares	50%
Proteinuria en RO 24 hrs	41.6%
Alteraciones en EGO	75%

Discusión

En el presente análisis, nosotros encontramos que la evolución de la enfermedad renal en pacientes con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna al menos a 6 años es mínimo o si analizamos el filtrado glomerular, ya que en base a este logramos documentar progresión en un solo paciente durante el periodo estudiado, por lo que en esta población creemos tiene un papel más importante para la progresión los factores comorbidos como lo son: diabetes mellitus, dislipidemia, hiperuricemia, litiasis renal e hipertensión arterial.

La afección renal en la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), descrita inicialmente por Rubin, puede a menudo no ser evidente de forma clínica, sin embargo cuando esta se manifiesta, puede aparecer como falla renal aguda y en raras ocasiones como enfermedad renal crónica (ERC), atribuida de forma inicial a los efectos de la hemólisis.

La falla renal aguda, es más común que se presente durante un episodio hemoglobinúrico agudo, el cual puede ser precipitado por transfusiones sanguíneas, infecciones, reacción a drogas, sueño y posterior a ejercicio extenuante, ejerciendo el efecto agudo por sobrecarga de hemosiderina, mientras que existe con mayor controversia el desarrollo de la falla renal crónica, la siderosis renal se ha relacionado con atrofia tubular severa y fibrosis intersticial con la consiguiente insuficiencia ^[5].

La falla renal crónica progresiva, ocurre años después del diagnóstico de la hemoglobinuria y se asocia con un grado variable de glomeruloesclerosis, atrofia tubular y fibrosis intersticial ^[3].

Clark et al, observaron 21 pacientes con HPN y encontraron que la FRA, típicamente se presentaba a los 6 u 8 días posteriores al episodio de hemólisis y que generalmente se recuperaban a las 4 semanas, además encontraron datos de cronicidad en ellos, manifestada por alteraciones para concentrar la orina, aún con niveles de creatinina normales ^[4].

En el presente estudio analizamos los datos referentes a la función renal, tomando como función renal basal el FGe mediante MDRD⁴ en el año 2004, para compararlos con el FGe a un periodo de 6 años, tomando como resultados finales los datos de laboratorio del 2010, nosotros encontramos una mayor afección en el género masculino vs femenino 58% vs el 42%, con un promedio de edad de inicio de la enfermedad de 31.7 años, aunque la mayoría de los autores no menciona una predilección por algún género, sin embargo hay reportes que indican que puede afectar personas de cualquier edad ^[2]. De forma retrospectiva, pudimos determinar un tiempo de evolución de la enfermedad de 12.91 años, con un rango de 1 a 28, lo cual es similar a lo reportado en la literatura en la que se menciona un promedio de

vida de 10 a 15 años una vez establecido el diagnóstico de la hemoglobinuria paroxística nocturna ^[4]. Desde su inclusión en el estudio se pudo determinar que existe afección renal aunque con traducción clínica mínima en el 92% de los casos, sin embargo en la mayoría de los casos encontramos preservación de la función al menos determinada por filtrado glomerular estimado ya que el FGe basal fue en promedio de 92.1 ml/min, encontrando solo e 3 pacientes de nuestra muestra enfermedad renal crónica, mientras que el FGe al final del estudio fue en promedio de 107.25 ml/min \pm 100.5 ml/min, y solo encontramos progresión de la enfermedad renal crónica en un paciente (4 en total al final del estudio), lo cual de igual forma, coincide con la mayoría de la literatura, ya que se consideran como frecuentes las alteraciones renales en la HPN, sin embargo se menciona como poco probable o poco común que un paciente portador de dicha patología desarrolle enfermedad renal crónica a estadio terminal ^[5]. Encontramos desde su inclusión al análisis enfermedad renal crónica en un 25% de la población estudiada (n=3), sin embargo al concluir el periodo de estudio no hubo aumento de la incidencia de dicha entidad ya que se encontró en 33.3% de la muestra (n=4), por lo que la manifestación más común de afección renal fueron las alteraciones inespecíficas de la orina presentes en el 50% de la población estudiada (n=50), lo cual va acorde a lo descrito por Clarck et al, quienes tras un seguimiento de 21 pacientes a un lapso de 21 años encontraron con mayor frecuencia el desarrollo de episodios de falla renal aguda sin describir progresión a enfermedad renal crónica terminal, en nuestra muestra, 16.6% (n=2) de los pacientes tenían antecedente de haber cursado al menos con un episodio de falla renal aguda, aunque no pudimos determinar con exactitud los factores asociados a la misma ni el tiempo promedio transcurrido para su resolución, así como el tratamiento que se indicó una vez establecido el episodio de agudización de la función renal ^[5].

Los factores asociados que encontramos en nuestra muestra de estudio para el desarrollo de enfermedad renal crónica fueron: ser portador de hipertensión arterial en 8.3% (n=1), ser portador de hiperuricemia en 16.6% (n=2), portar diabetes mellitus tipo 2 en 16.6% (n=2), además de ser portador de dislipidemia en 16.6% (n=2), en nuestro caso solo es posible establecer estos factores como potenciales contribuyentes a progresión de la ERC, ya que ningún paciente fue sometido a biopsia renal para corroborar lo propuesto por Clarck y colaboradores, quienes atribuyen dicha progresión a diversos factores, sin embargo consideran como más importante la presencia de micro infartos secundarios a trombosis de la micro vasculatura como consecuencia del depósito de hemosiderina los cuales se pueden demostrar mediante tinciones de hematoxilina/eosina y azul de Prusia.

Sin embargo podemos inferir que en nuestra población este es un factor potencial para el desarrollo de la ERC, ya que al concluir el periodo de estudio si logramos documentar mayor incidencia de proteinuria, así como de acidosis metabólica, los cuales podríamos considerar como datos indirectos de alteraciones tubulointersticiales secundarios al depósito de hemosiderina ^[6].

Conclusión

El curso de la afección renal en la hemoglobinuria paroxística nocturna parece ser benigno si solo determinamos la progresión de la misma mediante filtrado glomerular estimado, sin embargo en base a nuestros resultados, podríamos considera que si existe evolución de la enfermedad ya que los pacientes con el paso del tiempo tienden a presentar mayores datos de disfunción renal manifestadas por alteraciones en la capacidad de concentración urinaria, mayor incidencia de acidosis metabólica y aumento en las cifras de proteinuria lo cual nos traduce afección tubulointerstial que de acuerdo a reportes previos en la literatura podríamos atribuir al depósito de hierro de forma crónica en dicha localización como producto de la hemólisis crónica de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

- ¹ William H. Crosby. Historical Review: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Classic Description by Paul Strubing in 1882, and Bibliography of the Disease. *Blood* 1951; 6: 270-284.
- ² David Dingail, Lucio Luzzato, and Jorge M. Pacheco. Neutral evolution in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PNAS* November 25, 2008; 105: 18496-18500.
- ³ Monica Bessler and Jeffrey Hiken. The Pathophysiology of Disease in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Hematology* 2008; 104-110.
- ⁴ R. K. Nair, Ambar Kharia, Alok Sharma, Sandeep Mahajan and Amit K. Dinda. Spectrum of renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: report of three cases and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 471-475.
- ⁵ Umut Varol, Bahriye Payzin, Mehmet Sonbahar and Mustafa Yaprak. Chronic Renal Failure Secondary to Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2008; 18: 175-179
- ⁶ Geert Verswijvel, Dirk Vanberckevort, Bart Maes and Raymond Oyen. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. MRI of renal cortical haemosiderosis in two patients, including one renal transplant. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1586-1589.
- ⁷ A Rodríguez Jornet, J Martín Martínez e I Roig. Papel diagnóstico de la resonancia magnética en la afectación renal en la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Nefrología* 2000; 4: 375-378
- ⁸ Ross L. Titton and Fergus V. Coakley. Sacc 51: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with Thrombotic Budd-Chiari Syndrome and Renal Cortical Hemosiderin. *Radiology* October 2002; 222: 67-70
- ⁹ J Rimola, J Martín, J Puig, A Darnell and A Massuet. The kidney in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: MRI findings. *The British Journal of Radiology* 2004; 77: 953-956
- ¹⁰ Florlan Kronenberg. Emerging risk factors and marker of chronic kidney progresion. *Nature Reviews Nephrology* 2009; 5: 677-689
- ¹¹ K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease. Evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246.
- ¹² The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
- ¹³ Barry I, John R. Hypertension-associated Kidney Disease: Perhaps no More. *Journal American Society of Nephrology* 2008; 19: 2047-2051.
- ¹⁴ American diabetes association, *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2011; 34: s62-s69.
- ¹⁵ Thijs W, Antien L, Kerstin A, Arthur H, Terence C, Cinthia B, et al. Pathological Classification of Diabetic Nephropathy. *Journal of American Society of Nephrology* 2010; 21: 556-563
- ¹⁶ Hiroki Yokohama, et al. Determinants of Decline in Glomerular Filtration Rate in Nonproteinuric Subjects with or without Diabetes and Hipertension. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1432.1440.
- ¹⁷ Charles P, Mitsuhiro O, Stephen R, Jun N, Monica B, Russell W, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106: 3699-3709.

¹⁸ Wendell F, Lorence A. The effect of Iron Therapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood 1970; 36: 559-565.

ANEXOS:

Tabla 1.- Clasificación de la enfermedad renal de acuerdo a la filtración glomerular.

Estadio	Descripción	FG (ml/minuto/1.73m ²)
1	Daño renal con FG normal ó ↑	≥ 90
2	Daño renal con leve ↓ del FG	60-89
3	↓ moderada del FG	30-59
4	Severa ↓ del FG	15-29
5	Insuficiencia renal	< 15 ó diálisis

Tabla 2.- Clasificación de la Hipertensión Arterial de acuerdo a lo sugerido por el JNC-7

CLASIFICACION DE PA	PAS mmHg	PAD mmHg
Normal	<120	<80
Pre hipertensión	120-139	ó 80-89
HTA estadio I	140-159	ó 90-99
HTA estadio II	>160	ó >100