

11230



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION 3 SUROESTE, D.F.

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA

"ANORMALIDADES URINARIAS EN LA HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA "

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSTGRADO
DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA

P R E S E N T A

DRA. VERONICA MENDOZA ESPINOSA

TUTORES:

DRA. SILVIA PALOMO PIÑON

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS

DRA. ELIZABETH SANCHEZ VALLE



Registro: 2005-3601-0019

México D.F.

2005

IMSS

m 341669



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

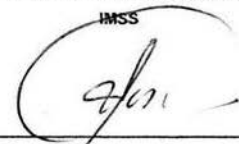
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E
INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES
RECEBIDO
24 FEB 2005
IV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA
JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS

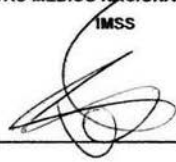


DRA. SILVIA PALOMO PIÑON
TUTORA
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS



SE
DIVISION DE INVESTIGACION
DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DRA. ELIZABETH SANCHEZ VALLE
TUTORA
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS



AGRADECIMIENTOS:

A Dios, que cada día me hace el milagro de estar aquí.

A mi familia, que siempre ha creído en mí y me han brindado todo su apoyo y cariño. En especial a mi hermano Christian Mauricio, a quien si la vida me hubiera dado la oportunidad de escoger un hermano, sin duda alguna lo escogería.

A mis compañeros residentes de nefrología, que compartieron conmigo esta gran aventura de noches interminables, jornadas agotadoras, clases, travesuras y desayunos felices, a quienes con gran cariño agradezco su amistad, y todo (que es mucho) lo que aprendí de ustedes. Hago mención especial de mis compañeros de generación: Oyuki Flores, Clarita Jasso, Alfredo Jiménez, Francisco López, Carlos Méndez y Alberto Félix, los mejores del mundo.

A la Dra. Silvia Palomo Piñón por sus conocimientos, el tiempo dedicado y el entusiasmo en dirigir esta tesis.

A la Dra. Elizabeth Sánchez Valle, por su disposición y amabilidad. Su interés y pleno conocimiento de cada uno de sus pacientes fue pieza clave en la elaboración de este trabajo.

A mis maestros del servicio de Nefrología, quienes siempre tuvieron la mejor respuesta. Que conserven siempre la paciencia y el ánimo por esta gran labor que es la de formar nefrólogos.

Al Dr. Pedro Trinidad Ramos por la confianza que depositó en mí y la oportunidad de hacer Nefrología en el mejor lugar. Así como por su preocupación por la superación académica y la disciplina de las que por supuesto él siempre fue ejemplo.

Al servicio de Hematología, a los médicos adscritos y residentes siempre dispuestos a cooperar, y a las enfermeras de la consulta externa que todos los días me recibieron con un gesto amable.

DEDICATORIA:

A mi esposo, Dr. Carlos Antonio Estrada Ferrer, por tu amor infinito, tu inteligencia, bondad y paciencia. Gracias por dejarme ser; por ser tú mi proyecto de vida. Eres mi mejor decisión... y por todo el tiempo que te he hecho falta.

A mi madre, Sra. Ma. Eugenia Espinosa; gran mujer a la que siempre sobran virtudes por enumerar. Has sido el mejor ejemplo de amor, trabajo, rectitud y coraje. Dios no pudo haberme dado mejor madre que tú. Te debo todo lo que soy mamá.

Con gran admiración para mi abuela Sra. Dora Castilla, de quien heredé lo más importante: los principios y el sentido común.

A mi gran amigo Dr. Carlos Morales Medina, por su gran calidad humana y profesional; por su "sí" incondicional que hizo mucho más leve la travesía. Que con los pies en la tierra siempre escuchó mis infortunios, quejas, días de hospital, pacientes, desesperanza, cansancio y tuvo para mí el mejor consejo y las palabras precisas de aliento que siempre me arrancaban la sonrisa. Has sido un gran apoyo en la culminación de este sueño. Gracias infinitas, te llevaré siempre en un gran recuerdo.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES.....	1
2. JUSTIFICACION.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
4. OBJETIVO.....	6
5. MATERIAL Y METODOS.....	7
6. RESULTADOS.....	8
7. DISCUSION.....	12
8. CONCLUSIONES.....	14
9. REFERENCIAS.....	15

1. ANTECEDENTES.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) o enfermedad de Marchiafava-Micheli es un trastorno adquirido de la hematopoyesis caracterizado por hemólisis intravascular. Clínicamente el enfermo tiene episodios de hemoglobinuria y trombosis venosa en diferentes territorios, que pueden poner en riesgo su vida. Fue descrita por primera vez como una entidad clínica aislada en 1882. Se presenta por igual en ambos sexos entre los 30 y 40 años. Tiene una incidencia de aproximadamente de 1 caso/100.000 habitantes, aunque podría ser más baja (1). El pronóstico es variable con una supervivencia promedio de 14.6 años después de haberse realizado el diagnóstico (1, 5).

La anomalía funcional de las células hematopoyéticas se produce por una mutación somática en una célula hematopoyética totipotencial. Las células derivadas de este clon anormal son deficientes en las proteínas de superficie que normalmente se adhieren a la membrana celular a través de un receptor glucosil-fosfatidil-inositol (GPI). Esto a su vez se produce como resultado de anomalías en el gen PIG-A, que en condiciones normales, favorece el anclaje de distintos inhibidores del complemento a la membrana celular. Las anomalías en el gen PIG-A provocan un defecto adquirido de la membrana eritrocitaria, de tal forma que los hematíes muestran un aumento de la sensibilidad a la acción lítica del complemento. Estos eritrocitos son además deficientes en el antígeno inhibidor de la membrana de lisis reactiva (CD59), por lo que hay hemólisis y trombosis (1).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se deben a las anomalías en la función hematopoyética: anemia hemolítica (93%), estado hipercoagulable (28%) y aplasia de médula ósea (20%). Socié G y cols. informaron que la pancitopenia (15%), los eventos trombóticos (28%) y el síndrome mielodisplásico (5%) fueron las principales complicaciones encontradas en 220 pacientes seguidos durante 8 años (5). Los exámenes de laboratorio muestran anemia (93%), reticulocitosis (73%), trombocitopenia (80%), neutropenia (44%) y elevación de bilirrubinas así como de la deshidrogenasa láctica (DHL) (23%). El análisis de la orina demuestra la presencia de cilindros pigmentarios y hemoglobinuria (47%) (1, 6, 7, 8).

El diagnóstico se hace al demostrar el aumento en la sensibilidad de los eritrocitos a la acción lítica del complemento (prueba de Ham) y al comprobar la ausencia de las

proteínas unidas a GPI en los granulocitos, plaquetas y eritrocitos (antígenos CD59 y CD55) (2-4).

Aunque no existe un tratamiento específico se utilizan fármacos como los andrógenos (oximetolona y fluoximesterona), esteroides y el trasplante de médula ósea (1, 9). No se sugiere el uso de hierro a pesar de que hay ferropenia, porque los episodios de hemólisis pueden ser más intensos (1,9).

Además de las manifestaciones hematológicas descritas, el riñón tiene anomalías en su estructura y en su función, que provocan enfermedad renal (ER) en diferentes etapas. Por lo general, estas anomalías no tienen traducción clínica, por lo que no pueden identificarse con rapidez si la búsqueda no es intencional. Los síndromes nefrológicos más frecuentemente identificados son la insuficiencia renal aguda (IRA) y la insuficiencia renal crónica (IRC). En ambos casos la hemólisis intravascular es el factor desencadenante.

- 1) IRA: la hemoglobinuria masiva, que se produce en forma espontánea o después de una transfusión sanguínea, produce éste síndrome clínico. En condiciones normales, la hemoglobina (hb) no se filtra libremente a través de los capilares glomerulares. En su forma libre (dentro de los vasos) se disocia en 2 dímeros: el alfa y el beta. Estos dímeros atraviesan las membranas de los capilares glomerulares y se filtran para reabsorberse en el túbulo contorneado en su porción proximal. Una parte de ellos se almacena en forma de depósitos de hemosiderina y la otra parte se excreta (10). Cuando la hb filtrada supera la capacidad de reabsorción de las células del epitelio tubular proximal (para lo que se requiere una concentración de hb >100-150 mg/dl) aparece hemoglobinuria. Dentro de la luz del túbulo contorneado en su porción proximal, la molécula hemo de la hb es captada por los lisosomas, posiblemente por endocitosis, en forma intacta; en éste sitio, el pH es ácido, de tal forma que la molécula se divide en sus dos componentes: la globina y el ferrihemato. Este último es extraído de las células tubulares, para lo que se requiere consumo de energía (ATP). Además de lo descrito, en los estados de hemólisis aguda disminuye la concentración de haptoglobinas, lo que favorece la formación un complejo de éstas últimas con la hemoglobina (hb) ya que tienen una alta afinidad (complejo haptoglobina-hb). Este complejo es rápidamente depurado por el sistema mononuclear-fagocítico. Al igual que con la hb, cuando la haptoglobina alcanza su nivel de saturación, aparece hemoglobinemia y el suero adquiere un típico color rosado. Estas alteraciones lesionan la célula y se forman

cilindros que obstruyen la luz del túbulo contorneado distal y producen toxicidad ya que aumenta la carga filtrada de pigmento que después de reabsorbe (10-14). La lesión celular se favorece cuando estas anomalías se presentan en presencia de alteraciones renales (por ejemplo isquemia ó hipoxia) o bien, cuando las reservas de ATP están extremadamente reducidas. La toxicidad renal de la hb es semejante a la de la mioglobina y la produce a través de los siguientes mecanismos: a) vasoconstricción de los capilares glomerulares porque favorece la depuración del óxido nítrico; b) en presencia de orinas ácidas, se precipita en forma de metahemoglobina con lo que hay formación de cilindros, obstrucción de la luz tubular y toxicidad celular directa dependiente del hierro. El hierro a su vez induce estrés oxidativo mediante la formación de radicales de oxígeno, peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radicales hidroxilo en las mitocondrias, sustancias que lesionan la membrana de las células del túbulo contorneado en su porción proximal, posiblemente como resultado de peroxidación lipídica (10,12).

- 2) Insuficiencia renal crónica: la hemólisis crónica favorece el depósito de hierro en la luz del túbulo contorneado proximal (11, 13, 14). Es frecuente que la hemólisis ocurra durante el sueño, cuando la disminución del pH sanguíneo favorece la activación de componentes del complemento; por lo general hay antecedentes infecciosos, esfuerzo físico no habitual, inmunizaciones e ingesta de fármacos como el ácido acetilsalicílico. La orina adquiere un color oscuro, debido a que la cantidad de hb libre que pasa a través de capilar glomerular excede su capacidad de absorción. La hb filtrada convierte el hierro de la hb en hemosiderina y el continuo depósito de éste en las células tubulares proximales provoca mal funcionamiento de las mismas, favorece la excreción urinaria del hierro y su déficit en sangre (11). Esta enfermedad se llama hemosiderosis y su clasificación histopatológica corresponde a la de la nefropatía por pigmentos; ha sido descrita en enfermos con HPN de largo tiempo de evolución: 10 años en promedio (10). La hemosiderosis afecta a otros tejidos del cuerpo (por ejemplo el hígado) y es el resultado de las múltiples transfusiones de sangre que los enfermos requieren por la hemólisis crónica (13). Hasta la fecha el diagnóstico de esta enfermedad requiere de biopsia renal percutánea (9, 15, 16). Sin embargo se han informado series de casos en donde los depósitos de hierro (representados por la hemosiderina) han podido verse por resonancia magnética en la corteza renal (15,16).

3) Hay ocasiones en que el depósito constante de hierro puede provocar síndrome nefrótico y una severa disfunción tubular proximal (aminoaciduria, glucosuria, excreción anormal de fosfato y acidosis metabólica hiperclorémica) (13).

Los hallazgos histopatológicos de la nefropatía por pigmentos incluyen la necrosis tubular proximal, la obstrucción del túbulo distal por cilindros pigmentarios, la presencia de marcados depósitos de hierro en el túbulo proximal, el infiltrado mononuclear en el intersticio y proliferación de algunos glomérulos. La inmunofluorescencia es negativa y la microscopía electrónica revela marcados depósitos electro densos, dentro del citoplasma de las células tubulares proximales (10,13,17).

La diversidad de las formas de afectación renal que tienen los enfermos con HPN, así como las enfermedades agregadas que producen daño renal, tales como la diabetes mellitus, hipertensión arterial esencial, dislipidemia e hiperuricemia, dificultan la identificación de la ER asociada a HPN.

2. JUSTIFICACION

Están identificados los mecanismos a través de los cuales el riñón se afecta en los enfermos con HPN. Sin embargo, debido a su baja incidencia no se conoce su prevalencia, los factores de riesgo asociados a la ER, ni las características clínicas de la ER en estos enfermos.

Esta enfermedad representa menos del 1% de la población con problemas hematológicos que recibe atención en el hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI del IMSS en los últimos 10 años (n=12).

Debido a su presentación clínica inicial (dolor lumbar y cambios en la coloración de la orina), no es infrecuente que el enfermo sea referido inicialmente al nefrólogo para su atención. Se requiere caracterizar a la población accesible y establecer la prevalencia en nuestro medio.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la prevalencia de anomalías urinarias en enfermos con HPN que reciben atención en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS?

4. OBJETIVO.

- 1.- Establecer la prevalencia de anomalías urinarias en los enfermos con HPN del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.
- 2.- Describir las anomalías urinarias encontradas en ésta población.

5. MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los expedientes clínicos existentes en el archivo del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, de los pacientes con diagnóstico establecido de HPN, de donde se obtuvieron los siguientes datos:

- 1.- Características demográficas
- 2.- Exámenes de laboratorio y gabinete
- 3.- Datos sobre la evolución clínica de los enfermos.

Además se tomaron en cuenta la edad, el género, la presión arterial media (PAM), el índice de masa corporal (IMC), los antecedentes personales patológicos, los años de diagnóstico, las co-morbilidades, niveles séricos de urea, creatinina (CrS), ácido úrico, colesterol total, triglicéridos, pH, pCO₂ y bicarbonato (HCO₃⁻) séricos. Así mismo se anotó la depuración de creatinina (Dcr) y proteinuria en orina de 24 horas y los datos del EGO. El diagnóstico de HPN fue establecido mediante prueba de Ham (3,4). Se excluyeron a los enfermos con evidencia de ER de diferente etiología.

Los enfermos se dividieron en grupos de acuerdo al síndrome nefrológico presentado: ER crónica, IRA y anomalías urinarias asintomáticas. Para fines del proyecto, las anomalías urinarias fueron definidas como a) cambios en el examen general de orina (EGO) (pH, densidad, sedimento y sustancias químicas) b) y en las pruebas de función renal (creatinina, filtrado glomerular, equilibrio ácido-base y proteinuria). El filtrado glomerular se estimó con la depuración de creatinina endógena en orina de 24 horas, considerando valor normal de 95 ± 20 ml/min en mujeres y 120 ± 25 ml/min en hombres ajustado a 1.73m^2 de superficie corporal (18). La ER se clasificó de acuerdo a las guías K/DOQI publicadas en el año 2002 (19):

ESTADIO	DESCRIPCION	FG (ml/minuto/1.73m ²)
1	Daño renal con FG normal ó aumentado	Mayor e igual de 90
2	Daño renal con leve disminución del FG	60-89
3	Disminución moderada del FG	30-59
4	Severa disminución del FG	15-29
5	Insuficiencia renal	Menor de 15 o diálisis

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizó estadística descriptiva y pruebas de normalidad. Los resultados están expresados en mediana y rango. Se utilizó el programa estadístico SPSS (versión 11.0).

6. RESULTADOS.

De los 12 pacientes con HPN, 11 tuvieron evidencia de ER. En la tabla 1 se muestran las características demográficas de los enfermos. Se estudiaron 12 sujetos, 7 hombres (58%) y 5 mujeres (42%), con una mediana de edad de 42.5 años (rango 25-78), y con una mediana de evolución de la HPN de 12 años (rango 1-28). Como grupo tenían una mediana de PAM de 87 mmHg (rango 73-113) y un IMC de 22.9 kg/m² (rango 18.7-29.4). La edad de inicio de la HPN fue de 38.5 años (rango 11-56) y la mediana de edad en la que iniciaron las alteraciones nefrológicas fue de 40.5 años (rango 19-64). Los enfermos tenían una mediana de tiempo de evolución de la HPN de 3 años (rango 0-14) cuando iniciaron las alteraciones renales, y un tiempo de evolución de ER de 6.5 años (rango 1-16) hasta el tiempo de realización del estudio. El uso de hierro fue de 4 años (rango 1-20).

Tabla 1. Características demográficas de la población.

Paciente	Edad (años)	Género	Duración de la HPN (años)	PAM (mmHg)	IMC (Kg/m ² SC)	ER	Edad de inicio de ER	Duración de la ER (años)	Uso de hierro (años)
1	34	M	13	90	21.3	No	0	0	0
2	74	F	20	93	22.3	Sí	64	10	16
3	62	F	19	87	22	Sí	54	8	18
4	55	M	4	83	24	Sí	52	3	4
5	25	M	9	73	18.7	Sí	19	6	7
6	40	F	21	93	23.5	Sí	29	11	20
7	40	F	11	80	23.7	Sí	31	9	0
8	40	F	4	87	19.4	Sí	38	2	5
9	45	M	4	90	25.5	Sí	43	2	2
10	32	M	21	83	25.6	Sí	25	7	4
11	57	M	1	87	29.4	Sí	56	1	1
12	78	M	28	113	21.8	Sí	62	16	0

M=masculino *F=femenino*

En la tabla 2, se presentan los valores de los estudios bioquímicos de los enfermos. Tuvieron una mediana de urea de 30.5 mg/dl (rango 19-78), y CrS de 0.75 mg/dl (rango 0.4-4.3). La mediana de ácido úrico fue de 4.9 mg/dl (rango 3.0-8.4), colesterol de 162 mg/dl (rango 59-261) y triglicéridos de 111 mg/dl (rango 60-506). Hubo presencia de acidosis metabólica con una mediana de pH sérico de 7.38 (rango 7.30-7.43), con pCO₂ 36 mmHg (rango 28-45.4) y HCO₃⁻ de 20.9 mmol/l (rango 15-25.9). Se observaron defectos de concentración y acidificación urinaria con mediana de densidad de 1.013 (rango 1.005-1.022) y pH urinario de 6.6 (rango 5.6-9).

Tabla 2. Resultados de estudios bioquímicos.

Paciente	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Acido úrico (mg/dl)	Colesterol/ Triglicéridos (mg/dl)	pH sérico	pCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ sérico (mmol/l)	Densidad urinaria	pH urinario
1	34	0.9	4.6	189/180	7.43	36	23	1.022	6.0
2	29	0.8	4.8	169/138	7.37	45.4	25.9	1.013	6.5
3	69	2.0	8.3	200/164	7.35	28	15	1.010	7.3
4	64	2.2	8.4	220/506	7.35	28.7	15.8	1.005	7.5
5	38	0.5	5.3	96/60	7.36	42.9	24.2	1.014	6.2
6	19	0.4	5.1	155/99	7.41	33	20.5	1.012	6.8
7	29	0.7	3.6	191/170	7.38	44.4	25.9	1.018	6.3
8	19	0.7	3.0	261/123	7.42	32	20	1.005	8.0
9	32	0.6	6.0	59/93	7.38	44	25	1.015	6.0
10	28	0.8	5.5	86/74	7.38	36	20.8	1.019	5.6
11	23	0.6	4.3	144/74	7.39	32.7	20	1.015	9.0
12	78	4.3	4.1	154/62	7.30	44	21	1.005	7.1

En la tabla 3 se describen los síndromes nefrológicos que presentaron y los factores de riesgo para ER. 11 pacientes (91.6%) mostraron factores de riesgo relacionados a la ER y 11 de ellos (91.6%) la desarrollaron. Hubo un enfermo que a pesar de ser portador de litiasis renal, no tiene ningún síndrome nefrológico hasta el momento.

De los 11 pacientes con ER 2 (18%) tuvieron IRA, 3 (27%) IRC y 6 (55%) anomalidades urinarias asintomáticas.

Los factores de riesgo relacionados con la ER, fueron el desequilibrio hidroelectrolítico, la hiperuricemia, la historia de diabetes mellitus, la enfermedad hepática, el uso de fármacos y la dislipidemia.

Tabla 3. Síndromes nefrológicos y factores de riesgo para ER.

Paciente	Síndrome nefrológico	Factor de riesgo
1	Ninguno	Litiasis
2	Insuficiencia Renal Aguda	Desequilibrio hidroelectrolítico Hipertensión arterial Enfermedad hepática
3	ER crónica	Hiperuricemia Diabetes mellitus
4	ER crónica	Hiperuricemia Hiperlipidemia
5	Anormalidades urinarias asintomáticas	Enfermedad hepática Fármacos
6	Anormalidades urinarias asintomáticas	Diabetes mellitus
7	Insuficiencia renal aguda	Fármacos
8	Anormalidades urinarias asintomáticas	Hiperlipidemia
9	Anormalidades urinarias asintomáticas	Fármacos Litiasis Enfermedad hepática
10	Anormalidades urinarias asintomáticas	Enfermedad hepática
11	Anormalidades urinarias asintomáticas	Ninguno
12	ER crónica	Enfermedad hepática

En la tabla 4 se describen las anomalías urinarias que tuvieron y el estado actual de los enfermos.

Los cambios en el filtrado glomerular representaron el 58.3% de la serie de casos. Al momento del informe, los enfermos 3, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 tienen dichas alteraciones (n 7, 58.3%).

Las alteraciones tubulares representaron el 50% de la población. La acidosis metabólica se presentó durante el curso de la IRA en 3 pacientes (25%). 4 (33.3%) tuvieron alteraciones en la densidad urinaria, 3 tuvieron (25%) alteraciones en el pH urinario, 4 presentaron (33.3%) bilirrubinas en la orina, 6 (50%) urobilinógeno urinario y 6 (50%) cursaron con glucosuria. La leucocituria se presentó en 2 enfermos (16.6%) y 11 (91.6%) tienen un sedimento urinario activo.

En relación a la presión arterial 1 (n 12) desarrolló hipertensión sistémica relacionada a la ER.

La biopsia renal percutánea se hizo sólo en un enfermo (8.3%) (n 10). Los hallazgos confirmaron el diagnóstico de hemosiderosis renal.

Tabla 4. Anormalidades urinarias y estado actual de los enfermos.

Paciente	Acidosis metabólica	FG actual (ml/min)	Alteraciones tubulares	Proteinuria (g/24 h)	Anormalidades bioquímicas de la orina.	Elementos formes del sedimento
1	No	103	No	Negativa	Ninguna	Filamentos mucoides
2	No	76.5	No	Negativa	Ninguna	Uratos amorfos Células epiteliales Fosfatos amorfos
3	Sí	25.8	Sí (Proteinuria, glucosuria)	3	Ninguna	Filamentos mucoides Células epiteliales
4	Sí	58	Sí (Proteinuria, glucosuria, trastorno de acidificación y concentración)	Huellas	Bilirubinas y urobilinógeno	Ninguno
5	No	182.6	No	Huellas	Urobilinógeno	Leucocitos (15-20) Uratos amorfos Fosfatos amorfos Filamentos mucoides
6	No	80.5	Sí (Proteinuria, glucosuria)	Huellas	Ninguna	Uratos amorfos Células epiteliales
7	No	105	No	Negativa	Ninguna	Fosfatos amorfos Células epiteliales
8	No	137	Sí (Proteinuria, glucosuria, trastorno de acidificación y concentración)	Huellas	Bilirrubina y urobilinógeno	Uratos amorfos Fosfatos amorfos
9	No	171	No	1	Urobilinógeno	Uratos amorfos Fosfatos amorfos Oxalato de calcio
10	No	102	No	1	Bilirrubina y urobilinógeno	Uratos amorfos Filamentos mucoides Oxalato de calcio
11	No	154	Sí (Proteinuria, glucosuria, trastorno de acidificación)	1.8	Bilirrubina y urobilinógeno	Leucocitos (25) Uratos amorfos Filamentos mucoides
12	Sí	15.2	Sí (Proteinuria, glucosuria, trastorno de concentración)	1.5	Ninguna	Cilindros hialinos Cilindros granulados Células epiteliales

El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre los casos analizados. No hubo diferencias para los enfermos en relación a que la mayoría tuvo ER y todos tenían un factor de riesgo asociado a ella, por ejemplo: uso de hierro, episodios de IRA, hemólisis crónica, etc. Tampoco hubo diferencias, debido a que el tamaño de la muestra es pequeño.

7. DISCUSION.

Los resultados de esta serie de casos muestran que la prevalencia de ER en la HPN es del 91.6%. Este grupo de enfermos son sujetos que en su mayoría están entre la 4a y 5ta década de la vida y no tienen historia previa de ER. Hubo 2 diabéticos, en quienes el tiempo de evolución de la diabetes es corto y se descartó la afección renal de la misma. Hubo un enfermo con hipertensión arterial de 14 años de evolución, tratada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, bien controlada, en quien se descartó la afección renal secundaria. Como grupo no son obesos pero sí sedentarios.

Existen pocas series de casos reportados en la literatura que describan a la ER como parte del curso clínico de la HPN. Es por ello que no es posible tener un punto de comparación para nuestra población. En comparación con las series informadas (5,10), en donde se describen enfermos con alteraciones nefrológicas agudas y crónicas, la serie actual muestra a un grupo de enfermos con una alta prevalencia de alteraciones nefrológicas. En la mayoría de ellos hay factores de riesgo relacionados con la ER, lo que es representativo de la población mexicana, en donde la prevalencia de dislipidemia, hipertensión, diabetes, obesidad y litiasis es alta (50%, 30%, 11%, 58% y 5.5% respectivamente) (20,21,22)

Todos ellos tuvieron alteraciones secundarias a la hemólisis crónica. La IRA no fue frecuente en ésta población (18%). Aunque recibieron suplementación con hierro por períodos prolongados de tiempo, (fármaco en desuso ya que su administración puede precipitar los episodios de HPN al estimular la liberación de reticulocitos desde la médula ósea (23), no fue posible medir la cantidad de hierro urinario en cada uno de los enfermos. En los enfermos con IRA de ésta serie hubo 1 enfermo que recibió ciclosporina A, la cual contribuyó al cuadro clínico descrito.

La hemosiderosis renal es una enfermedad bien documentada secundaria al uso crónico de hierro, que debe sospecharse en aquellos enfermos con HPN que están en un estado de hemólisis crónica independientemente si reciben ó no suplementación con

hierro. Actualmente la resonancia magnética ha sido útil para diagnosticar la hemosiderosis renal y la biopsia no se realiza en forma rutinaria (15). Aunque en ésta serie no contamos con éste estudio en todos los enfermos, tenemos los datos de 1 (n 6), en donde la resonancia magnética demostró los depósitos en la corteza renal y la hemosideruria fue positiva. Este enfermo tiene anomalías urinarias asintomáticas con proteinuria en rango no nefrótico. Es posible que en ésta serie de casos, en donde se describen 3 pacientes que recibieron suplementación por más de 10 años, haya depósitos corticales de hemosiderina. Sólo 1 de ellos tiene ER crónica en la actualidad.

La ER crónica se presentó en el 25% de los casos. Todos ellos han tenido varios cuadros de IRA por crisis hemolíticas, lo que afecta la reserva funcional renal. En las series de casos reportadas, hay pocos enfermos con ER crónica. Zachée y cols (10) informaron el caso de un sujeto con HPN que desarrolló ER crónica progresiva en el curso de 5 años de la enfermedad. A diferencia de nuestros enfermos, en quienes sí hay factores de riesgo para ER, éste paciente no tenía factores de riesgo asociados, excepto la suplementación oral con hierro. Los estudios realizados que incluyeron a la biopsia renal percutánea, mostraron depósitos renales de hemosiderina. Esto ilustra el papel del hierro en el desarrollo de la ER crónica en éstos casos, sin olvidar que hay algunos informes que mencionan a las alteraciones vasculares (microinfartos) del riñón como factor causa de ER crónica (24,25).

Las anomalías urinarias asintomáticas fueron las más frecuentes (55%). De ellas, las alteraciones de las pruebas de función tubular se presentaron en el 50% de los casos. El 50% de estas alteraciones se encontraron en presencia de ER crónica y el resto se encontraron en 3 enfermos que únicamente tienen anomalías urinarias asintomáticas. En las series de casos revisadas, los cambios en la función tubular se encontraron en el curso de la insuficiencia renal aguda (10,13), sin embargo, se ha descrito un modelo experimental en ratas (26), en donde la sobrecarga de hierro provocó nefrotoxicidad y fibrosis tubulointersticial, que explican los cambios tubulares. En ésta serie de casos, los enfermos con alteraciones urinarias asintomáticas no tienen aparentes factores de riesgo para presentar fibrosis tubulointersticial crónica excepto la administración crónica de hierro.

8. CONCLUSIONES:

La prevalencia de la ER en la HPN es del 91.6% en ésta serie de casos. El síndrome nefrológico más frecuente fue la anormalidad urinaria asintomática. Al igual que con la ER crónica, es posible que ambos se deban a alteraciones tubulointersticiales favorecidas por el depósito de hierro. La IRA se presentó durante los episodios de hemólisis aguda y contribuye al desarrollo de ER crónica.

REFERENCIAS

- 1.- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Eng J Med* 1995; 333:1253.
- 2.- Hartmann RC, Jenkins DE Jr. The "sugar water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Eng J Med* 1965; 275:155.
- 3.- Ham TH, Dingle JH. Studies on destruction of red blood cells. II. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement. *J Clin Invest* 1939; 18:657.
- 4.- Rosse WF. Ham's test revisited (editorial). *Blood* 1991; 78:547.
- 5.- Socié G, Mary JY, De Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 1996; 348:573.
- 6.- Rosse WF. Hematopoiesis and the defect in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest* 1997; 1:100 (5): 953-4.
- 7.- González-Avante M, López MH. Posibilidades diagnósticas condicionales e incondicionales en pacientes con anemia crónica en el servicio de hematología. *Rev Biomed* 2001; 12: S1-S93
- 8.- Nishimura JI, Kanakura Y, Russell EW, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine* 2004; 83:193-207.
- 9.- Ruiz-Laiglesia JE, Abrales JA, Artola T, Aguado MJ. Hemoglobinuria paroxística nocturna: cómo sospecharla en nefrología. *Nefrología* 1999; XIX: 280.
- 10.- Zacheé P, Henckens M, Van Damme B, Boogaerts MA, Rigauts H, Verberckmoes KA. Chronic renal failure due to renal hemosiderosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol* 1993; 39:28.
- 11.- Schwartz RS. Black morning, yellow sunsets – A day with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; 350:537.
- 12.- Ahijado FJ, García S. Fracaso renal agudo asociado con depósitos intratubulares. En: Liaño F, Pascual J, (eds). Fracaso renal agudo, 1a ed. Barcelona: Masson, 2000.
- 13.- Riley AL, Ryan LM, Roth DA. Renal proximal tubular dysfunction and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Med* 1977; 62:125.

- 14.- Mooraki A, Boroumand B, Mohammad Zadeh F, Ahmed SH, Bastani B. Acute reversible renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Nephrol* 1998; 50:255.
- 15.- Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P, Anglade MC, Rochant H, Vasile N. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995; 85:3283.
- 16.- Rodríguez AJ, Martín JM, Roig I. Papel diagnóstico de la resonancia magnética en la afectación renal en la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Nefrología* 2000; XX(4):98.
- 17.- Hutt MP, Reger JF, Neustein HB. Renal Pathology in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Med* 1961; 31:736.
- 18.- Monteón RF, Andrade SJ. Hemodinámica glomerular, filtración glomerular y flujo plasmático renal. En: Treviño BA. *Tratado de nefrología*. 1ª. Ed. México, D.F.: Prado, 2003.
- 19.- 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.
- 20.- Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG. Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72(1):71-84.
- 21.- Rosas PM, Pastelín GH, Martínez RJ, Herrera-Acosta J, Attie F. Hipertensión Arterial en México. Guías y recomendaciones para su detección, control y tratamiento. *Arch Cardiol Mex* 2004;74(2):134-157.
- 22.- Medina-Escobedo M, Zaidi M, Real-de León E, Orozco-Rivadeneira S. Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México, para litiasis urinaria. *Salud Publica Mex* 2002;44:541-545.
- 23.- Rosse WF, Gutterman LA. The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1970;36:559.
- 24.- Braren V, Butler SA, Hartman RC, Jenkins DE. Urologic manifestations of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Urology* 1975;114:430-434.
- 25.- Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartman RC, Jenkins DE. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1981;57:83-89.
- 26.- May ME, May EE, Parmley RT, Spicer SS, Buse MG. Renal impairment in experimental hemochromatosis in rats. *Horm Metabol Res* 1983;15:194-196.