

SECCIÓN DEL MÉDICO RESIDENTE

Traducción, resumen y comentarios por María del Carmen Esparza Flores*

Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis

L. Knudsen, M. H. Jorth, E. Hippe. *Eur J Haematol* 2000;65:175-181.**

* Médico R1 Patología Clínica. Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Avenida Cuauhtémoc 330, Col. Doctores. Teléfono 56 27 69 00 ext. 2088.

** Department of Haematology Herlev Hospital, Herlev, Denmark, and Department of Medicine, Lidköping Hospital.

Correspondencia:

Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F. Tel. 5627-6900 ext. 2088

Antecedentes

El mieloma múltiple se asocia con frecuencia con insuficiencia renal. Junto con el diagnóstico de mieloma múltiple (MM), la falla renal se presenta en la mitad de los casos, ésta ha sido tradicionalmente asociada con el diagnóstico; sin embargo, el pronóstico puede también depender de la asociación de otros tumores malignos y de la respuesta a la quimioterapia. El daño renal al momento de diagnosticar el MM puede ser reversible, esto último depende de medidas relativamente simples; por ejemplo, ingestión de líquidos, corrección de hipercalcemia y tratamiento de las infecciones. Pocos pacientes con mieloma requieren diálisis.

Objetivo

La propuesta de este estudio fue analizar la importancia y valor pronóstico de la falla renal en pacientes con mieloma múltiple.

Pacientes y métodos

El material consistió en dos cortes. El primero incluye 192 pacientes diagnosticados del 1 de enero de 1984 hasta el 31 de diciembre de 1986. El

segundo incluye 583 pacientes, diagnosticados entre el 1 de junio de 1990 y el 4 de noviembre de 1992 en el Centro Nórdico.

Seguimiento

Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mientras permanecieron vivos y hasta el momento de su muerte o hasta julio de 1994. El periodo medio fue de 40 meses, con rango de 20 a 126. La función renal fue evaluada a las seis semanas y a los tres, seis y doce meses después del diagnóstico.

Criterios diagnósticos

Fueron usados los siguientes criterios para el diagnóstico de MM: a) Concentración en suero de componente M > 30 g/L (IgG) o > 20 g/L (IgA) o componente M en suero tipo IgD o IgE, sin que importe su concentración o proteinuria de Bence-Jones > 1 g en 24 h; b) células plasmáticas en médula ósea > 10%; c) lesiones osteolíticas.

Evaluación de la función renal

La función renal fue evaluada por la concentración de creatinina en plasma (CP) medida al momento

del diagnóstico. Fueron definidos tres subgrupos: a) Sin falla renal, cuando la CP fue < 130 mmol/L; b) falla renal moderada, cuando la CP fue de 130-200 mmol/L; c) falla renal severa, cuando la CP fue > 200 mmol/L.

Resultados

Veintinueve por ciento de los pacientes tuvieron falla renal al tiempo del diagnóstico, junto con una concentración elevada de CP. La falla renal moderada con concentración de CP de 130-200 mmol/L fue encontrada en 110 casos (14%), y la falla renal severa con concentración de CP $>$ de 200 mmol/L, se observó en 115 casos (15%).

Reversibilidad de la falla renal: Cincuenta y ocho por ciento de los pacientes con falla renal presentaron concentraciones de CP normal durante el primer año después del diagnóstico, la mayor parte de estos pacientes mejoraron su función renal durante los tres meses siguientes. El mejoramiento de la función renal con niveles de CP normales fue más frecuente en pacientes con mieloma IgG o IgA (62% y 69%, respectivamente) que en mieloma por cadenas ligeras, el mieloma por IgD fue altamente asociado a falla renal.

Tratamiento, diálisis y plasmaféresis: La diálisis fue necesaria en ocho pacientes; la plasmaféresis se practicó en dos pacientes con falla renal severa. Estos pacientes permanecieron en diálisis hasta su muerte, la supervivencia media de ellos fue de 3.5 meses (rango de seis días a 74 meses).

Supervivencia: El deterioro renal fue asociado a mala supervivencia. La sobrevida media de los pacientes con niveles plasmáticos de creatinina normales al momento del diagnóstico fue de 36 meses; sin embargo, la supervivencia media de pacientes con falla renal moderada y severa se ubicó entre 18 y 13 meses, respectivamente; los factores adversos fueron: edad avanzada, estadio III de la enfermedad e hipercalcemia.

Discusión

El pronóstico para pacientes con MM está altamente relacionado con la reversibilidad de la falla renal y depende de que el manejo sea apropiado. La expectativa de una mejor supervivencia para pacientes con falla renal reversible, se atribuye a una mejor respuesta o mejor control del mieloma. La falla renal con necesidad de diálisis está generalmente asociada con una marcada reducción de la supervivencia. La patogenia de la falla renal en el MM múltiple es compleja y muchos factores son de importancia, el daño renal puede ser evitado de manera relativamente simple, evitando los factores desencadenantes; por ejemplo, deshidratación, hipercalcemia, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y evitando las infecciones; también es importante la iniciación oportuna del tratamiento antineoplásico y el control adecuado del mieloma múltiple.

Comentario

111

El MM constituye una proliferación maligna de las células plasmáticas normales o morfológicamente anormales (células mielomatosas) que se produce especialmente en médula ósea en forma nodular o difusa, son derivadas de un solo clon. Puede dar lugar a trastornos orgánicos o funcionales, como insuficiencia renal, hipercalcemia, susceptibilidad a infecciones, entre otros. Este estudio muestra la importancia de mantener una adecuada función renal para lograr la mayor supervivencia posible y con mayor calidad para los pacientes con mieloma y falla renal, estudia a 775 pacientes; en este contexto, el tamaño del corte, así como el periodo de inicio y término del estudio, son bastante amplios y pueden ofrecer resultados aceptables que deberán tomarse en cuenta para el beneficio de los enfermos.

Traducción, resumen y comentario por Alexis I. Galván Bobadilla*

Progress in the development of RBC substitutes

Progress in the development of RBC substitutes. *Transfusion*. 2001; 41: 287-299**

Christopher P. Stowell,** Jack Levin,** Bruce D. Spiess,** Robert M. Winslow**

* Médico residente, Primer año de Patología Clínica. Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Col. Doctores, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores. Del. Cuauhtémoc. 06720. México, D.F. Teléfono 5627-69-00 ext. 2088. E-mail: patclinresidentes@correo.unam.mx

** From the Blood Transfusion Service, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; the Department of Laboratory Medicine, University of California; the Division of Cardiothoracic Anesthesia, Medical College of Virginia, Richmond, Virginia; and Sangart, Inc., San Diego, California.

Correspondencia:

Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F. Tel. 5627-6900 ext. 2088

Introducción

112

Se han realizado considerables progresos en el desarrollo de sustitutos de glóbulos rojos (RBC) en la última década, con varias preparaciones avanzadas de los estados preclínicos a estudios clínicos en fase III. Aunque el enfoque primario ha sido al desarrollo de un sustituto farmacológico, que pueda transportar y entregar oxígeno, la única propiedad de los sustitutos de RBC es su ventaja de explorar aplicaciones más allá del uso convencional de la transfusión sanguínea. La disponibilidad de agentes terapéuticos transportadores de oxígeno para uso clínico, puede tener un impacto significativo en la práctica de bancos sanguíneos y medicina de transfusión. Los RBC tienen varias propiedades únicas.

En primer lugar, contienen alta concentración de hemoglobina (Hb) y está protegida de la degradación, la cual sucedería rápidamente si existiera Hb libre en plasma; en segundo, la Hb está contenida dentro de la célula, por lo cual no se encuentra en contacto directo con los tejidos, de otra forma podría liberar hemoglobina y dañar al tejido; en tercero, el medio in-

traeritrocitario previene la oxidación de la Hb a meta-hemoglobina, la cual no es capaz de transportar oxígeno y puede promover daño por reacción oxidativa.

El largo periodo de vida de la Hb en los hematíes es consecuencia de la protección de la membrana, sin esta protección la Hb podría desaparecer del plasma en minutos, como tetrámero disociado a dímeros y monómeros que serían depurados por la filtración glomerular. Por tanto, no ha sido posible producir sustitutos RBC que tengan un tiempo de retención plasmática por más de pocos días, y en la mayoría en horas. Estos hechos básicos restringen las aplicaciones clínicas de la generación actual de productos para aplicaciones preoperatorias y pérdidas sanguíneas agudas. Todos los productos de sustitución RBC desarrollados a la fecha tienen como base, materiales acelulares, ya sea que se trate de emulsiones de perfluorocarbono o de derivados de Hb. De esta manera, el mecanismo fundamental del transporte de oxígeno es profundamente diferente al de los hematíes. Las investigaciones y experiencias con transportadores (acelulares) de oxígeno no son conocidas; en este sentido, se

desconoce el entendimiento y la implicación de elevar las concentraciones plasmáticas de aquéllos.

En efecto, tres diferentes materiales han tomado la búsqueda del desarrollo de sustitutos RBC. El primer material ha recibido la aprobación de la Food and Drugs Administration (FDA), es un perfluorocarbono compuesto con oxígeno altamente soluble. El segundo ha sido el uso de Hb (acelular) de humanos y animales, favoreciéndose de la habilidad de transportar y liberar oxígeno; se han hecho considerables progresos para el desarrollo de ambos tipos de materiales en cuanto a su uso terapéutico. El tercero es el uso de Hb encapsulada en liposomas, la cual aún no ha llegado a etapa de pruebas clínicas; sin embargo, el uso de liposomas como vehículo para la entrega de otros agentes terapéuticos es de mucho interés.

Perfluorocarbonos (PFC)

Las moléculas tipo PFC son características de una columna de carbonos en forma cíclica o lineal, relativamente grandes; son químicamente inertes, carecen de inmunogenicidad y no se metabolizan. El oxígeno se disuelve con los PFC y éstos lo transportan a los tejidos. Las ventajas son: *a)* producción en gran escala; *b)* vida prolongada de almacén; *c)* mínimos riesgos infecciosos; *d)* mínima inmunogenicidad. En contraparte, las desventajas son: *a)* requieren de emulsificación/estabilizante (esto último puede provocar toxicidad); *b)* el tamaño de las partículas es heterogéneo (ello puede aumentar su eliminación por el sistema reticulo-endotelial —SER— y bloquearlo, activar el complemento y estimular la secreción de citocinas); *c)* requieren altos niveles de fracción inspirada de oxígeno (FiO_2); *d)* tienen una baja capacidad de oxígeno en una presión parcial de oxígeno fisiológica; *e)* presentan depuración plasmática rápida (su vida media intravascular es de 6-12 h).

La única propiedad conveniente de los PFC es en el *bypass* cardiopulmonar, donde son usados para permitir hasta cierto grado la hemodilución extrema.

Hemoglobina transportadora de oxígeno (soluciones de Hb)

Existen tres fuentes de obtención de Hb para la producción de sustitutos de RBC, son: RBC humanos caducados; RBC bovino; y tecnología recombinante. La Hb, una vez obtenida, tiene que ser modificada para evitar una rápida depuración renal (ya que se disocia rápidamente en dímeros y monómeros), así como para evitar daño renal, existen dos formas: una consiste en conseguir enlaces cruzados intramoleculares que estabilizan el tetrámero; otra en enlaces intermoleculares para producir un polímero y modificación de su superficie por conjugación con macromoléculas (polioxietileno). Sus ventajas son: *a)* alta capacidad para transportar y liberar O_2 y CO_2 bajo condiciones fisiológicas; *b)* buena capacidad para el oxígeno en una presión parcial de oxígeno fisiológica; *c)* presenta capacidad oncótica; *d)* larga vida en almacenamiento; *e)* es posible la esterilización/inactivación viral; *f)* ausencia de antígenos RBC. Por su parte, las desventajas son: *a)* vida media plasmática corta (18-58 h); *b)* potencial toxicidad renal (Hb no modificada); *c)* vasoactividad (efectos hipertensivos por unión con el óxido nítrico); *d)* probable riesgo de sepsis (por posible daño al SRE y aumento del crecimiento bacteriano por medio de la fuente de hierro). Se han realizado estudios en fase III (clínica) con diferentes productos en diferentes situaciones: Polyheme (Hb humana polimerizada) en pérdida aguda de sangre, en cirugía y trauma, en donde se mantuvieron niveles de Hb adecuados y se disminuyó la transfusión sanguínea. Hemopure (Hb polimerizada bovina) en cirugía cardíaca y no cardíaca, con lo cual difieren la transfusión sanguínea. En virtud de la vida media plasmática corta, su utilidad se limita a situaciones de urgencia.

Hemoglobina liposom-encapsulada (LEHb)

Ésta es una Hb encapsulada por liposomas formados por fosfolípidos, la LEHb intenta la función

de un neoeritrocito transportando y liberando O_2 en una forma similar a los RBC. La LEHb presenta una vida media más larga que los otros sustitutos, se puede incluir 2-3-DPG en el compartimiento interno. La mayor desventaja implica las dificultades técnicas para la preparación de liposomas de un tamaño uniforme; sin embargo, se continúa su investigación, ya que este tipo de sustituto aún no llega a estudios clínicos en humanos.

La FDA no ha establecido aún la eficacia para ninguno de los sustitutos bajo desarrollo, excepto para el uso de anemia en aplicaciones veterinarias. El establecimiento de la seguridad de estos sustitutos aún no está enteramente claro, tampoco el balance de riesgo-beneficio es uniforme.

Conclusión

El desarrollo de sustitutos RBC ha tenido un rápido progreso en los últimos años. Es necesario saber que pueden efectuarse fisiológicamente las circunstancias en las cuales pueden ser usados con mayores venta-

jas, se sabe cuáles son sus limitaciones y efectos colaterales. Los bancos de sangre y servicios de transfusión deben prever cómo los sustitutos de RBC pueden afectar sus prácticas y, en consecuencia, acordar un plan. Por estas razones, el especialista en medicina de transfusión debe permanecer bien informado acerca del desarrollo de estos sustitutos.

Comentario personal

Por lo anterior, hasta la fecha no existe ningún sustituto para la sangre. No obstante con los nuevos avances tecnológicos y la realización de investigaciones para encontrar un sustituto de los eritrocitos, probablemente en un futuro no muy lejano se tengan estos productos para uso clínico. Tenerlos contribuiría a la disminución de enfermedades de transmisión durante la transfusión y aloinmunización, así como otras posibles complicaciones. Sin embargo, no se debe olvidar que todos los sustitutos en desarrollo, presentan efectos colaterales, por ello debe valorarse el riesgo/beneficio.

114

Traducción, resumen y comentario por Dr. Alexis I. Galván Bobadilla*

Acquired von Willebrand Syndrome: from Pathophysiology to Management

Acquired von Willebrand Syndrome: from Pathophysiology to Management. *Thromb Haemost* 2000;84:175-182.

Agnes Veyradier,** Charles S.P. Jenkins,** Edith Fressinaud,** Dominique Meyer,** Edith Fressinaud,** Dominique Meyer.**

* Médico residente Primer año de Patología Clínica. Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Col. Doctores, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores. Del. Cuauhtémoc. México, D. F. 06720. Teléfono 5627-69-00 Ext. 2088. E-mail: patclinresidentesXXI@correo.unam.mx

** From INSERM U143, Hospital de Bicetre, Le Kremlin Bicetre and Service d'Hématologie Biologique, Hospital Antoine Beclère Clamart, France, American Red Cross, Chapel Hill, NC, USA; Laboratoire d'Hématologie, CHU Hotel Dieu, Nantes, France.

Correspondencia:

Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México, D.F. Tel. 5627-6900 ext. 2088

Introducción

El síndrome de von Willebrand adquirido (AvWS) constituye un desorden hemorrágico raro y probablemente infravalorado; su característica es que imita a la enfermedad de von Willebrand hereditaria (vWD) respecto de la mayoría de los síntomas clínicos y datos de laboratorio. El AvWS y la vWD congénita, ambos son resultado de un defecto en el factor de von Willebrand (vWF). Aunque la vWD es conocida como el más común de los desórdenes hemorrágicos hereditarios (con una prevalencia mundial de 1% a 2%), se han notificado más de 200 casos de AvWS desde que ésta fuera descrita en 1968; sin embargo, este número es subvalorado a partir de que los informes de casos aislados tienden a ser menos publicados y el diagnóstico sigue siendo difícil. El AvWS es encontrado con frecuencia junto con una variedad de enfermedades simultáneas, que son principalmente neoplasias hemoproliferativas clonales y desórdenes autoinmunes.

Manifestaciones clínicas

El AvWS debe sospecharse en todos los pacientes con diátesis hemorrágica asociada a una historia familiar o personal negativa de hemorragia. Los síntomas no son específicos y son similares a los de la vWD congénita. Esto último incluye hemorragia espontánea de mucosas y piel, además de hemorragia posquirúrgica. Sin embargo, en la mayoría de los casos las manifestaciones de sangrado tienden a permanecer moderadas y su diagnóstico puede ser fortuito, basados en hallazgos de laboratorio anormal (TTPa prolongado).

Desórdenes asociados

Se han descrito numerosas enfermedades en asociación con el AvWS. En éstas debe de sospecharse del AvWS y realizar una búsqueda; asimismo, cuando se descubra una deficiencia de vWF el in-

vestigador debe realizar una búsqueda de los desórdenes que más comúnmente acompañan al AvWS.

Enfermedad hemoproliferativa clonal

- Gammapatía monoclonal (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström).
- Desorden linfoproliferativo (leucemia linfocítica crónica, linfoma no-Hodgkin, leucemia de células peludas).
- Desorden mieloproliferativo (trombocitemia esencial, policitemia vera, leucemia granulocítica crónica).
- Leucemias agudas (leucemia mielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda, leucemia linfocítica aguda).

Enfermedades inmunológicas

- Lupus eritematoso sistémico.
- Hipotiroidismo.
- Esclerodermia (esclerosis múltiple).

Neoplasia

- Nefroblastoma.
- Adenocarcinoma de estómago.

Otras enfermedades

- Uremia.
- Infección por Epstein-Barr.
- Beta-talasemia.
- Estenosis de aorta.

Medicamentos

- Griseofulvina, ciprofloxacina, ácido valproico, expansores de plasma.

Mecanismo patogénico

En la actualidad, la fisiopatología del AvWS, con frecuencia permanece incompleta y, por tanto, mal aclarada en la mayoría de los pacientes. En contra-

parte con la vWD, el vWF es sintetizado normalmente en la mayoría de las personas con AvWS; sin embargo, es rápidamente eliminado del plasma a través de tres diferentes mecanismos, este proceso propicia disminución de los niveles de vWF.

El primer mecanismo patogénico para AvWS es la presencia de anticuerpos circulantes, estos últimos son autoanticuerpos específicos y pueden ser dirigidos contra cualquier dominio funcional o infuncional del vWF. De acuerdo con la interacción entre el vWF y el anticuerpo, éstos son rápidamente eliminados de la circulación mediante el sistema reticuloendotelial, que lleva a la disminución de vWF plasmático.

El segundo mecanismo más común descrito para explicar los defectos del vWF en el AvWS, es la adsorción selectiva de vWF del plasma, especialmente los multímeros de alto peso molecular, en células malignas o plaquetas activadas. Estudios de inmunofluorescencia han demostrado la adsorción de vWF en células malignas; asimismo, la citometría de flujo ha mostrado que tal mecanismo está relacionado a una expresión aberrante de GPIb o GPIIb/IIIa como receptores en la superficie de la membrana de células tumorales.

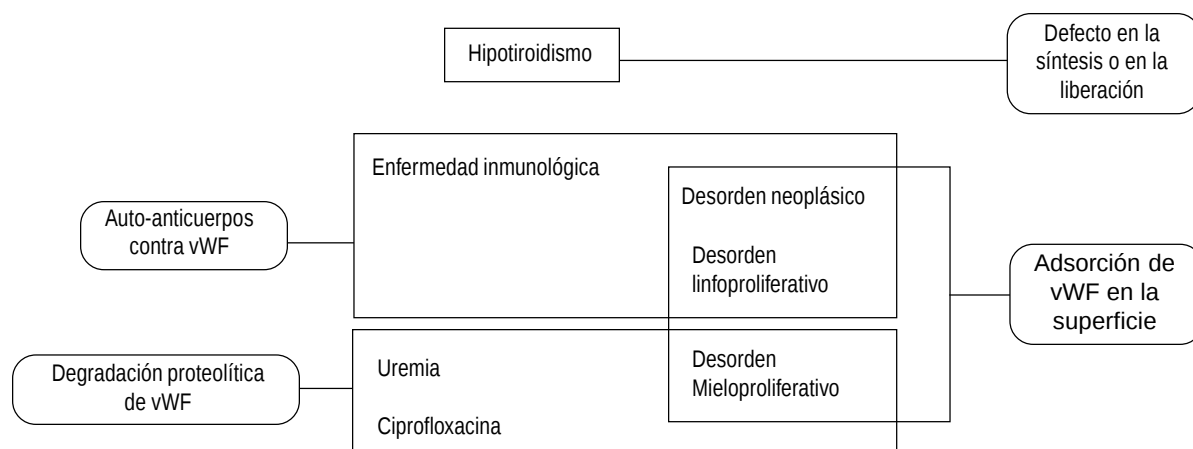
El tercer mecanismo que produce AvWS está relacionado con el aumento de la proteólisis (observada en electroforesis) de vWF, inducida por medio de la acción de varias enzimas, entre ellas

la elastasa secretada mediante las células asociadas a desórdenes mieloproliferativos. La degradación proteolítica de vWF por plasmina se ha sugerido como posible mecanismo de degradación asociado con enfermedad valvular cardíaca o con aumento de la actividad fibrinolítica; se ha propuesto similar mecanismo para explicar el AvWS asociado con uremia y terapia con ciprofloxacina.

Laboratorio

El diagnóstico de laboratorio requiere la medición de la disminución del vWF, así como la identificación de la enfermedad causal y caracterizar el mecanismo patogénico específico del AvWS. Es necesario una evaluación similar a la que se realiza en la vWD hereditaria, ésta incluye la evaluación de la hemostasia primaria: el tiempo de sangrado es variable, el TTPa puede ser prolongado secundario a una disminución de la actividad del factor VIII coagulable. Pruebas específicas del FVIII plasmático incluyen vWFAg y vWF actividad cofactor ristocetina, que están disminuidas. Recientemente se ha propuesto una prueba para distinguir entre pacientes con vWD y pacientes con AvWS; esto último constituye un análisis cuantitativo de vWF propéptido plasmático (vWAgII) realizado con la técnica de ELISA. Si los hallazgos son niveles bajos de vWAgII, reflejan una disminución de

116



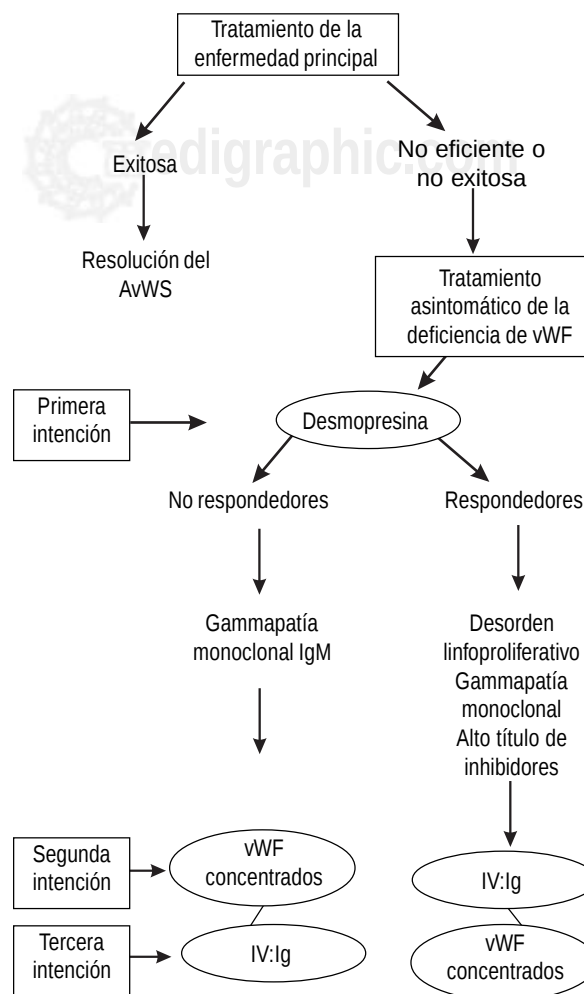
la síntesis de vWF; por su parte, cuando los niveles de vWAgII son normales o elevados, es indicativo de una acelerada destrucción del vWF de la circulación.

Opciones terapéuticas

El tratamiento adecuado para la patología fundamental asociada con el AvWS, cuando es posible, puede solucionar en un largo periodo la diátesis hemorrágica. La terapéutica con desmopresina o transfusión de concentrados de vWF, puede ser poco efectiva; ésta muestra una respuesta transitoria relacionada con la vida media corta del vWF, debida a su excesiva eliminación plasmática. Por tanto, el tratamiento es a veces insuficiente y requiere infusiones frecuentes para controlar el problema de hemorragia activa o para prevenir la hemorragia en cirugía mayor. En la administración de altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas (Ig:IV) 0.5 a 2g/kg cada 24 h, fue encontrado un efecto terapéutico benéfico relacionado con desórdenes linfoproliferativos o gammapatía monoclonal. Se tiene la hipótesis que IV:Ig puede interactuar con el receptor Fc del sistema fagocito mononuclear, por lo cual retrasa la eliminación de complejos Ac-vWF. Esta terapia ha demostrado ser efectiva sólo en gammapatía monoclonal relacionada a IgG, pero no a IgM. Se propone el siguiente esquema de tratamiento.

Conclusión

AvWS es raro, pero también representa un desorden sanguíneo subvalorado, sus características clínica y de laboratorio no son significativamente diferentes a la vWD. Sin embargo, la mayoría de los casos de AvWS se acompaña de una enfermedad principal. Cuando el tratamiento de un desorden primario no es exitoso, la desmopresina o la infusión de concentrados de vWF son menos efectivos en pacientes con autoanticuerpos. En desórdenes linfoproliferativos o autoinmunes, excepto gammapatías IgM monoclonal, la IV:Ig constituye una alternativa terapéutica eficiente. Sin embargo,



son necesarios estudios futuros con el propósito de establecer guías para la caracterización fisiopatológica, además de estrategias de tratamiento para este raro y heterogéneo síndrome.

Comentario personal

Como se ha visto, el AvWS suele acompañar a gran diversidad de enfermedades sobre todo de tipo neoplásico e inmunológico, por lo cual es importante considerar este síndrome en casos donde se descarten las principales causas de hemorragia (plaquetopenia, trombocitosis, secuestro esplénico, etcétera), así como determinar la fisiopatología e iniciar una terapia adecuada.