medigraphic Artemisa en línea

Reporte de Caso

Rev. Mex. Anest
1996;19:146-149
©, Soc. Mex. Anest, 1996

Trasplante Renal Exitoso en un Paciente con Sospecha Clínica de Enfermedad de Von Willebrand

Octavio González-Chon* Pastor Luna‡, Javier Molina§, Mauricio Tellez†, Ma. del Cármen Lesprón* Jorge Romero* Bernardo Fernández*, Ma. de Lourdes Bernal*, Humberto Alvarez*

RESUMEN

En el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" de 1968 a 1995, se han realizado 278 trasplantes renales, presentándose en esta casuística 1 solo caso de enfermedad de Von Willebrand. Dicha enfermedad se caracteriza principalmente por la presencia de sangrado anormalmente prolongado lo que hace al paciente clasificarse como de alto riesgo, además de las alteraciones hematológicas secundarias a enfermedad renal crónica terminal. Ya que el trasplante renal es en la actualidad un procedimiento que mayor éxito presenta en relación a una mejor calidad de vida y una sobrevida increíble prolongada, la asociación dada por está enfermedad y la práctica de esté procedimiento quirúrgico no está contraindicada, valorando siempre la relación riesgo-beneficio.

Palabras Claves: Trasplante renal. Enfermedad de Von Willebrand.

SUMMARY
RENAL TRANSNPLANTATION IN A PATIENT WITH VON WILLEBRAND'S DISEASE

In the National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez" In Mexico City, between 1968 and 1995 were performed 278 renal transplants. Among these there was only one case of Von Willebrand disease. This disease is principally characterized by the presence of abnormally prolonged bleeding times which classifies the patient as high risk. Also. in this patients there are hematological changes secondary to end stage chronic renal failure. Today renal transplants for these patients prove to be the most successful surgical procedure, improvising the patients quality of life and prolonging survival. The practice of surgery is not contraindicated in Von Willebrand's disease as the benefits out-weigh risks.

Key Words: Renal transplant. Von Willebrand's disease.

Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" México D.F. *Médico Adscrito. ‡Jefe del Departamento. §Subjefe del Departamento. †Médico Residente. Correspondencia: Octavio González-Chon. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Juan Badiano 1. Tlalpan 14000, México D.F.

Se trata de masculino de 47 años con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) secundaria a glomerulonefritis membranoproliferativa evidenciada por biopsia renal en abril de 1994, manejado con tratamiento conservador 5 semanas antes de tratamiento quirúrgico, con inicio de hemodiálisis y preparación para trasplante renal. Dentro de sus antecedentes: amigdalectomía; injerto en miembro pélvico izquierdo (MPI) por insuficiencia venosa; anticuerpos positivos para hepatitis B, probable tromboembolia pulmonar en dos ocasiones (1991-1993) secundarias a tromboplastía iliofemoral confirmada en forma intermedia por gamagrama en 1994. Antecedentes de sangrado (julio 94), posterior a extracción de primer molar superior derecho con sangrado continuo durante 5 días, se encontró Ivy prolongado a 14 minutos (n = 4 - 6 minutos), con actividad baja del 30% de Von Willebrand indicando enfermedad congénita o adquirida de Von Willebrand. En ese mismo año, con estudio de medicina nuclear se reportó infarto del miocardio no transmural de localización inferior con extensión a la unión inferolateral sin isquemia residual.

El estudio ecocardiográfico mostró hipocinesia posteroinferior ligera y fracción de eyección de 50% TRIVI 100 mseg, movilidad global y segmentaria conservada en reposo. La coronariografía refirió oclusión total de la coronaria derecha y lesión del 60% en la descendente anterior, prueba de esfuerzo farmacológica sin angor y negativa para isquémia miocárdica. Electrocardiograma (EKG) en reposo con necrosis lateral alta, isquemia subendocárdica posteroinferior y lateral baja, BIRDHH; EKG con esfuerzo sin angor y negativa para isquémia miocárdica. Antecedentes de hipertensión arterial sistémica sin control, ocasionalmente normotenso. Se efectúo fístula arteriovenosa izquierda (FAVI), a principios de 1995 y en julio de ese año se realiza trasplante renal derecho

de donador vivo relacionado. Sus exámenes de laboratorio preoperatorios fueron: TP: 14.5 / 14.4; TPT: 67.5 / 39.8; Plaquetas 389; TT60/19.9.

Técnica anestésica : momentos antes de la cirugía se transfundieron 5 paquetes de crioprecipitado y se premedicó con 10 mg de diazepam VO, 1:30 hrs. antes de la cirugía, se canalizó con catéter No. 14 en miembro torácico derecho (MTD) y se monitorizó con EKG, oxímetro de pulso y presión no invasiva en miembro torácico izquierdo (MTI); se realizó inducción anestésica con fentanyl 200 µg, atracurio 30 mg y propofol 100 mg, posteriormente se intubó con cánula orotraqueal No. 8.5 con globo, se mantuvo anestesia con O_2 al 100%, fentanyl en infusión 2 µg/kg/hr, propofol en infusión 4 mg/kg/hr e isoflurano a concentraciones de 0.5 - 1%, la relajación se continuó con atracurio en bolos de 10 mg cada 40 minutos con total de 70 mg. Metilprednisolona 1g al inicio en infusión para 2:30 hrs, además se monitorizó con PVC, cuyo catéter fue colocado posterior a la inducción anestésica en vena yugular interna derecha con técnica de Seldinger; PVC inicial de 10 cm H_2O, manejando en promedio 17-19 cm H_2O durante la cirugía; posterior a la anastomosis, se administraron 50 g de manitol en infusión.

Al finalizar la cirugía se administraron 120 mg de furosemida en dosis fraccionadas y 30 minutos antes de terminar anestesia se aplicó ketorolac 30 mg intramuscular en deltoides. El isoflurano se suspendió 45 minutos antes de terminar cirugía, la infusión de fentanyl se suspendió 30 minutos antes y la de propofol 10 minutos previos. No se presentaron complicaciones trasoperatorias. Tiempo total de cirugía 3:05 hrs tiempo de isquémia caliente de 1 minuto, isquémia fría de 23 minutos, tiempo de anastomosis de 19 min, polo superior derecho del riñón trasplantado se apreció con irrigación disminuida dependiente de una pequeña arteria rama directa de la arteria renal. Tiempo total de anestesia 3:45 hrs, extubado al paciente al finalizar anestesia, obedeciendo ordenes y presentando Aldrete de 10, tranquilo y sin dolor con PVC de 12 cm H_2O, TA: 100/60, FC 70. Sangrado total 300 ml, diurésis 150 ml, cristaloides (sol. salina 0.9%) 2800 ml, balance negativo 130 ml.

La diurésis durante el día postquirúrgico (PO) total 5,890 ml, al día siguiente de 4,120, al segundo día PO de 2,480. Laboratorio primer día PO con glucemia de 153 mg/dl, urea 18 mg/dl, creatinina 1.9 mg/dl, Cl^- 115; Na^+ 139, K^+ 4.2, Hb 6 gr/dl, Hto 18%, leucos 13x1000; plaquetas 310x1000. Laboratorio de 2º día PO con glucosa 132 mg/dl, urea 17 mg/dl, Cr 1.5 mg/dl, Cl^- 117, Na^+ 139, K^+ 4.1, Tx PO: cefalotina 1 gx3, ranitidina 50 mgx2, tramadol 50 mg PRN, azatioprina 125 mg x I, ciclosporina 200 mg x 2, aciclovir 400 mg/día, prednisona 120 mg VO, con dosis de reducción de 40 mg/día hasta 30 mg, nistatina VO x 4.

DISCUSION

Erik Von Willebrand reconoció en 1924 un desorden hemorrágico por defecto plaquetario nombrándolo pseudohemofilia. El nombre de enfermedad de Von Willebrand (EvW) se refiere a un grupo extremadamente heterogéneo de desordenes hemorrágicos hereditarios caracterizados por anormalidades cualitativas o cuantitativas de una glucoproteína larga multimérica, es decir, el factor Von Willebrand (FvW). La EvW es el desorden sanguíneo hereditario mas común[1-4]. Los defectos hemostáticos de la EvW varían según tipos y subtipos; típicamente se afecta la hemostasia primaria como secundaria[1,3,5,6]. Muchos subtipos de la enfermedad han sido descritos en años recientes incrementando la complejidad en la tarea del clínico para hacer el diagnóstico individual del paciente; se estima que la forma intermedia de la enfermedad afecta a 125 por millón de la población. El FvW circula en el plasma sanguíneo en concentraciones de 5 - 10 µg/ml y es sintetizada en las células endoteliales. El megacariocito es la única otra célula conocida que sintetiza este factor y es almacenado en los gránulos alfa de las plaquetas[3]. Este factor media la adherencia plaquetaria al subendotelio del vaso sanguíneo lesionado siendo indispensable para la hemostasia primaria. El FvW está compuesto por subunidades idénticas; cada subunidad contiene un sitio para ligar al factor VIII (FVIII), colágena y plaquetas[2]. El FvW y las plaquetas coexisten normalmente en la sangre sin que liguen significativamente uno con otro. La EvW es un desorden en el que los pacientes sangran característicamente de mucosas y sitios cutáneos, fácilmente tienen contusiones (moretones), epistaxis, sangrado gastrointestinal y sangrado excesivo posterior a extracciones dentales o amigdalectomías, la hemorragia puede ser pronunciada. Aunque la hemartrosis y hematoma muscular profundo no son usualmente característicos, estos pueden ocurrir en los casos severos. La enfermedad es hereditaria como características autosómica dominante, excepto en ciertos subtipos raros que pueden trasmitirse como autosómico recesivo. La enfermedad puede ocasionar desordenes linfoproliferativos aún en la forma adquirida. La evaluación inicial de laboratorio en pacientes con sospecha de EvW requiere un

amplio examen del sistema hemostático incluyendo biometría hemática completa, cuenta plaquetaria y estudio de desordenes en la hemostasia secundaria (TP, TPT y probablemente tiempo de trombina), enfocando desordenes en la hemostasia primaria, tiempo de sangrado, plaquetas, FvW, actividad cofactor ristocetin[3]. Los datos clínicos importantes para el tratamiento óptimo en la EvW incluyen: 1) diagnóstico exacto de la enfermedad, 2)conocimiento del subtipo y 3) respuesta del paciente al tratamiento establecido durante una hemorragia previa o prueba de laboratorio.

El diagnóstico puede dificultarse debido a anormalidades de laboratorio dentro de un parentesco o aún en una prueba individual en diferentes tiempos; la historia es una de las orientaciones más sensitivas de la enfermedad. Clásicamente las anormalidades incluyen: tiempo prolongado de sangrado, disminución de FVIII procoagulante, disminución o anormalidad del FvW y actividad del cofactor Ristocetin, y en muchos casos agregación deficiente a ristocetin (agregación plaquetaria inducida por ristocetin). Las plaquetas son hiperagregables en tipo IIB, Tipo I New York y seudo EvW. Las anormalidades cualitativas o cuantitativas son demostrables por SDS electroforesis con agarosa siendo ésta la que provee ampliamente las bases para los tipos y subtipos de la EvW[1], considerando al antígeno y por análisis de electroforesis de los patrones multiméricos se favorece el diagnóstico. En el tipo I todas las formas multiméricas del FvW son reducidas en la misma proporción mientras solo el más largo (el más activo) de los multímeros son deficientes en el tipo II; el tipo III es más severo y se caracteriza por una concentración indetectable del FvW[2].

En los últimos 5 años han sido publicadas diversa revisiones acerca del manejo[1,2,3,7-11]. En general, el propósito del tratamiento, es garantizar que los niveles hemostáticos efectivos del FvW y FVIII son adecuados para prevenir un sangrado significativo. Los crioprecipitados han sido, por muchos años, la principal modalidad terapéutica al proveer FvW junto con FVIII[3]. En los 80's se utilizó con éxito la I-Desamino-8-D-Arginina Vasopresina (DDAVP) elevando el VIII y FvW en algunos pacientes con EvW sin el riego de las transfusiones. El tratamiento con DDAVP depende de la liberación de FvW endógeno, almacenado en las células endoteliales del mismo paciente; esta forma terapéutica es limitada con respecto a la disponibilidad almacenada del FvW, la propia efectividad hemostática del factor la frecuencia con que la liberación del FvW puede ser reaprovisionada[3,8-10]. La DDAVP parece ser más útil en los tipos leves de EvW[3]. El tratamiento de elección varía dependiendo del subtipo multiméro (I, IIA, IIB, II o pseudo EvW). La DDAVP frecuentemente es útil en tipo I, algunas veces en el tipo IIA, pero no lo es el tipo III y se cree que está contraindicada en el tipo IIB y pseudo EvW. Las medidas generales del manejo incluyen una higiene dental escrupulosa especial-mente periodontal. Se deben evitar drogas antipla-quetarias especialmente aspirina. Pueden utilizarse agentes tópicos hemostáticos, presión adecuada y buenas suturas. Cuando el sangrado de mucosas no se controla, se requiere altos niveles sistémicos del FvW/FVIII con: 1) incremento de síntesis (estrógenos) 2) facilitando la liberación de sitios de almacenamiento (epinefrina, vasopresina) y 3) administrando material rico en FvW y FVIII. El plasma fresco congelado tiene todos los multímeros del FvW, pero su volumen necesario para lograr hemostasia limita su uso. Los crioprecipitados contiene primariamente FvW/FVIII, fibrinógeno y tiene 5 - 10 veces más FvW el plasma fresco congelado. Los crioprecipitados han sido el agente de elección para el tratamiento de la EvW, 2 paquetes/10 kg de peso corporal cada 8 - 12 hrs es razonable y se ajusta según laboratorio. Otros agentes útiles son los antifibrinolíticos ácido amino épsilon aminocaproico (amicar) y ácido tranexámico actuando al interferir la fibrinolisis y son útiles solos o acompañados[1]. En los casos severos (tipos III) la aplicación simultánea de plaquetas con crioprecipitados son satisfactorios[11].

El interés por este caso se debe a que en los últimos 5 años solo se ha reportado un solo caso exitoso de trasplante renal con EvW[12]. A pesar de que nuestro paciente no tuvo diagnóstico preciso de EvW, ya que no contamos con electroforesis para su diagnóstico; no obstante, el paciente presentó datos sugestivos de la enfermedad como sangrado importante posterior a extracción dentaría, dos hematomas en tórax, FvW 30% e Ivy prolongado, se consideró como probable portador congénito o adquirido, siendo además la enfermedad de vW el desorden sanguíneo mas común[1-4] por lo tanto se manejo al paciente administrando crioprecipitados, los cuales se han preferido como agentes terapéuticos de elección[1,2]. El paciente solo requirió 5 paquetes de crioprecipitados previamente a la cirugía. Posteriormente no los requirió probablemente debido a un incremento de la proporción de multímeros de alto peso molecular que se han observado en el plasma de pacientes con EvW tipo IIA después de trasplante renal de donador sano, sugiriendo que el endotelio del riñón puede ser una fuente mayor del FvW plasmático[13]. Sabemos que el manejo inicial en paciente con EvW es con DDAVP

evitando los riesgos de transfusión[3,8-10] pero en nuestro medio no contamos con tal fármaco. También sabemos que hay defectos hemostáticos en la función plaquetaria en la uremia[2,13] sin ser bien comprendido. El FvW ha sido recientemente identificado afectado en el plasma de paciente urémico; además de tener un papel importante en el sangrado urémico, las plaquetas tienen el potencial para iniciar complicaciones tromboembólicas en la uremia o aún causar formas de enfermedad renal mediante lesión tisular[16]. Aunque hay reportes de manejo en pacientes con EvW y cirugía bucal y odontológica[14-16] se pueden utilizar medidas generales de manejo, así como las convencionales[1].

En relación a la técnica anestésica utilizada, actualmente está demostrado que el propofol es el único agente intravenoso apropiado tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia[17]. La farmacocinética del propofol no es alterada por la insuficiencia renal, observándose una disminución de la presión arterial del 11% en pacientes urémicos bien hidratados, similar a la disminución del 12% en pacientes con función renal normal[18]. El aclaramiento del propofol es primariamente metabólico y menos del 0.3% es excretado sin cambios en la orina.

El fentanyl ha sido utilizado extensamente en el trasplante renal. Los estudios comparativos acerca de la farmacología del fentanyl en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y con función renal normal, no son diferentes[19]. Sin embargo, algunos investigadores están en desacuerdo como la insuficiencia renal crónica terminal influencia la farmacocinética del fentanyl. Algunos reportes están asociados con mayor eliminación de la vida media y bajo aclaramiento[20], otros no encuentran afectos[21] y otros reportan un incremento del aclaramiento[22]. A pesar de ello las dosis de fentanyl en el paciente urémico, solo requieren pequeños cambios[19].

Los agentes inhalatorios son rápidamente eliminados del organismo por los pulmones, independientemente de la función renal; el isoflurano, presenta un bajo metabolismo[23], siendo esté el agente inhalado de elección debido a su reducida incidencia de arritmias cardiacas, mínimo efecto hepático y ausencia de metabolitos nefrotóxicos[17,19].

REFERENCIAS

1. LoganLJ. Treatment of von Willebrand's disease. Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6: 1079-94.
2. Furlan M. Von Willebrand's disease. Schweiz Med Wochenschr 1987; 117: 1798-806.
3. Miller JL. Von Willebrand disease. Hematol Oncol Clin North 1990; 4:107-28.
4. Mezzano D, Pereira J, Quiroga T. Von Willebrand's disease. Rev Med Chil 1990; 118: 320-9.
5. Monteagudo J, Moragall S, Castillo R. Med Clin 1987; 89: 604-10.
6. Rodeghiero F, Castaman G, Meyer D, Mannucci PM. Replacement therapy with virus-inactivated plasma concentrates in von Willebrand disease. Vox Sang 1992; 62: 193-99.
7. Logan LJ. Management of Von Willebrand's disease. Prog Clin Biol Res 1990; 324: 279-90.
8. Cameron CB, Kobrinsky N. Perioperative management of patients with von Willebrand's disease. Can J Anaesth 1990; 37: 341-7.
9. Rodeghiero F, Castaman G, Mannucci PM. Clinical indiications for desmopressin (DDAVP) in congenital and acquired von Willebrand disease. Blood Rev 1991; 5: 155-61.
10. Mannucci PM. Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. Blood 1988; 72:1449-55.
11. Boda Z, Pfliegler G, Harsfalvi J, Rak K. Successful treatment of severe hemorrhage by using thrombocyte suspensión with cryoprecipitate in type III Willebrand disease. Orv Hetil. 1991;132: 2499-502.
12. Kiliem V, Rienge B, Barthels M, Frei V, Neumann KH. Successful renal transplantation in severe Von Willebrand's disease. Nephrology, Dialysis, Transplantation 1994; 9: 837-8.
13. Lyons SE, Looney KA, Buckenstedt P, Ginsburg D. Characterization of Leu 777 pro and Ile 865 thr Type IIA. Blood 1994; 83:1551-7.
14. Sindet-Pedersen S. Haemostasia in oral surgery-the possible pathogenic implications of oral fibrinolysis on bleeding experimental and clinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulation system. Dan Med Bull 1991; 38: 427-43.
15. Leclerc D. Willebrand's disease and new therapeutic concepts in dentistry. Inf. Dent 1989; 71: 1781-91.
16. Carvalho AC. Acquired platelet dysfunction in patients with uremia. Hematol Oncol Clin North Am. 1990; 4: 107-28.
17. Moote CA. Anesthesia for renal transplantation. Anesthesiol Clin of North Am 1994; 12: 4: 691-715.
18. Kiruela M, Olkkila KT, Rosemberg PH. Pharmacokinetics of porpofol and hemodynamic changes during induction of anaesthesia in uremic patients. Br J Anaesth 1992; 8: 178-182.
19. Caldwell JE, Cook RD, Kidney transplantation anesthetic principles for organ transplantation. Cook RD, Davis PJ. Raven Pres 1994; 183: 228.
20. Gulden D, Koehntop D, Rodman Y. Fentanyl pharmacokinetics during renal transplantation. Anesthesiology 1984; 61: A243 (Abst).
21. Sear JW. Anesthesia in renal transplantation. Morris PJ. Kidney transplantation. Philadelphia Saunders 1988; 325: 261.
22. Corral IM, Morre AR, Stunin L. Plasma concentrations of fentanyl in normal surgical patients, and those with severe and hepatic disease. Br J Anaesth 1990; 52: 101 (Abst).
23. Holaday DA, Fiseroua-Bergerova V, Catto IP. Resistance of Isoflurane to biotransformation in man. Anestheiology 1975; 43: 325.