

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**HEMOCROMATOSIS EN PACIENTES CON FALLO RENAL
CRONICO TRATADOS CON HEMODIALISIS
Y TRANSFUSIONES SANGUINEAS**

**(Estudio prospectivo en el Departamento de Medicina
Interna del Instituto Guatemalteco de Seguridad
Social, Septiembre-Octubre de 1984)**

JOSE ISRAEL GONZALEZ CANO

CONTENIDO

INTRODUCCION

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

REVISION BIBLIOGRAFICA

MATERIALES Y METODOS

PRESENTACION DE RESULTADOS

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

RESUMEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCION

La insuficiencia renal crónica cobra cada día mayor importancia porque la mejoría de los recursos médicos en nuestro país hacen posible mantener por más tiempo la vida de los pacientes que la sufren.

En Guatemala, la mayor experiencia en hemodiálisis y el mayor número de pacientes son tratados en la unidad de riñón artificial del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), donde se cuenta con los recursos técnicos y experiencia médica y paramédica más adecuados.

En esos pacientes, la observación clínica continuada hizo notar cambios cutáneos de hiperpigmentación de acentuación progresiva, y para buscarle explicación se planeó el presente trabajo.

Después de una revisión bibliográfica amplia, se trató de centrar la investigación hacia la confirmación de que la causa fuera el uso de múltiples transfusiones y el desarrollo de HEMOCROMATOSIS SECUNDARIA. El medio de estudio patológico más conveniente en éstos pacientes se dispuso que debía ser la biopsia de piel por antecedentes de otros estudios y por la impropiedad de recurrir a la biopsia hepática por su alto riesgo.

Actualmente no hay ningún estudio nacional al respecto y en general los estudios en casos de insuficiencia renal crónica tratados con hemodiálisis, son pocos.

Ante el aumento del número de pacientes y del número de unidades de hemodiálisis en este país, consideramos de importancia este trabajo.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

La hemocromatosis es una enfermedad caracterizada por la presencia de acúmulos de hierro en los tejidos parenquimatosos, acompañado de fibrosis y disfunción de los órganos más afectados.

En su patogenia se reconocen tres mecanismos principales: En primer lugar una *absorción aumentada de hierro* que puede depender de una anomalía de la mucosa gastrointestinal y que se ha observado en enfermedades hepáticas, en la porfiria cutánea tardía y en algunas anemias refractarias. Una segunda causa es la *ingesta aumentada* del metal y finalmente las *transfusiones sanguíneas repetidas* se han mencionado como uno de los factores etiológicos de la enfermedad.

En los pacientes con fallo renal crónico tratados a largo plazo con hemodiálisis en el Hospital General del IGSS, se ha observado que después de iniciado éste tratamiento se han presentado cambios de coloración de la piel (hiperpigmentación) la cual podría ser atribuída a hemocromatosis tomando en cuenta que éstos pacientes reciben transfusiones frecuentes debido a la anemia secundaria a su problema renal.

El objetivo principal de éste trabajo fue relacionar la hemocromatosis y el fallo renal crónico tratado con hemodiálisis y transfusiones sanguíneas, lo que se hizo estudiando el comportamiento clínico de éstos pacientes apoyado por hallazgos de laboratorio y patología, el tiempo que tienen de recibir hemodiálisis, su frecuencia, transfusiones administradas y en que número.

Creemos que el hecho de que existe escasa literatura nacional al respecto y la necesidad de hacer un diagnóstico acertado de las manifestaciones dermatológicas que presentan éstos pacientes dan a éste trabajo la importancia que justifica su realización y constituye la apertura hacia nuevos campos en la investigación médica nacional.

REVISION BIBLIOGRAFICA

La hiperpigmentación de la piel es un signo que puede relacionarse con múltiples entidades. Normalmente el color de la piel depende de la función de los melanocitos de su capa basal, productores de melanina, los cuales pueden alterar su funcionamiento como consecuencia de problemas endocrinológicos, nutricionales, metabólicos, autoinmunes y exógenos (10). Sin embargo el acúmulo de elementos como hierro (hemosiderina) (1, 24, 25, 26, 27), cobre (4), nickel (21), también provocan cambios en la piel que pueden conducir a su obscurecimiento.

Aparte de ello, agentes físicos como la fricción sostenida, cambios de exposición a la luz solar, neoplasias de la piel e infecciones cutáneas son también posibilidades.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el uso de los sistemas de hemodiálisis conlleva complicaciones agudas y crónicas (4, 9, 21, 22), cuya larga lista incluye problemas cardiovasculares, neurológicos, óseos, hepáticos, gastrointestinales, metabólicos y hematológicos —principalmente— que son la consecuencia de no poder substituir a cabalidad todas las funciones renales.

El obscurecimiento de la piel en un paciente en hemodiálisis, por todo lo anterior puede deducirse que puede obedecer a varias causas, de las cuales la hemosiderosis secundaria a las transfusiones repetidas (1, 24, 25, 26, 30), los disturbios endocrinológicos (4, 10), y el efecto de medicamentos necesarios en su mantenimiento vienen a ser los más importantes.

Cabe mencionar que factores como el grado de selectividad molecular de los dializadores y el efecto tóxico de los contaminantes del agua (fluoruro, nitratos, metales etc.) que se usa en los depósitos (o baños) de las máquinas de hemodialisis (4), abre la posibilidad a otras causas de hiperpigmentación aún por investigar.

Enfocando nuestra atención a la hemocromatosis secundaria

necesidad de transfusiones frecuentes obedece a que en el paciente con fallo renal crónico se presenta anemia debido a la uremia y a una función endócrina renal anormal (1, 4, 17, 24). El eritrocito de pacientes urémicos demuestra la presencia de pequeñas espículas relacionadas con la acumulación de productos terminales en la circulación que provoca trastornos en la función de membrana (bomba de sodio-potasio) y un acortamiento en la vida del mismo.

Además existe una producción inadecuada de eritropoyetina por el riñón dañado y una respuesta disminuida de la médula ósea a la misma (1, 17, 24, 30). Debe agregarse que el proceso de hemodiálisis provoca un pequeño grado de hemólisis y que la máquina de hemodiálisis en cada sesión le roba al paciente un pequeño volumen sanguíneo que queda en los circuitos de conexión, debiéndose añadir los pequeños pero constantes volúmenes de sangre necesarios para el monitoreo de laboratorio de electrolitos, cuerpos nitrogenados, hemograma, etc. (4)

La anemia secundaria a insuficiencia renal crónica es refractaria al tratamiento con hematínicos y por todo lo ya expuesto, estos pacientes son sometidos a tratamiento con transfusiones de células empacadas cada vez que su estado clínico demuestra cambios hemodinámicos o de déficit de oxigenación celular por anemia y cuando su hemoglobina cae por debajo de 6 gramos o/o.

Este régimen terapéutico se ha descrito ampliamente como causa de acumulación de hierro en los tejidos y el desarrollo de hemocromatosis clínica (1, 8, 24, 25, 26, 27, 28).

En cuanto al metabolismo del hierro, es importante recordar que al incorporarse al plasma (de fuentes nutricionales o transfusionales), se combina inmediatamente con una globulina beta para formar el compuesto transferrina (siderofilina). Este lo transporta por el plasma a toda la economía. En el hígado es depositado más del 60o/o del exceso. Allí se combina con la proteína apoferritina para formar ferritina (hierro de depósito). Cuando la cantidad de hierro es mayor que la que puede almacenar la ferritina, parte del mismo es acumulada como hemosiderina, que es menos soluble y forma grandes acúmulos celulares que pueden teñirse y observarse como grandes partículas en cortes de tejidos usando

técnicas histológicas usuales. Las pequeñas partículas de ferritina, por el contrario sólo pueden verse por microscopía electrónica.

La concentración normal de hierro en el plasma es de unos 100 mcg.o/o, equivalente a la tercera parte de la capacidad global de fijación de la transferrina disponible.

Hay dos procesos en los cuales se acumulan grandes cantidades de hierro en forma de hemosiderina: la hemosiderosis que es esencialmente una expresión morfológica de acumulación de hierro caracterizada por pequeños depósitos dispersos de hemosiderina en diversos órganos con escaso o ningún daño a los tejidos, y la hemocromatosis en la cual los depósitos de hierro son mayores y existe daño tisular especialmente a nivel hepático, siendo éste un síndrome bien definido con variadas manifestaciones dependientes de la lesión a los órganos, entre las cuales sobresalen la cirrosis portal o pigmentaria, la siderosis y la fibrosis pancreática y la pigmentación de la piel. Las concentraciones de hierro en el plasma pueden estar entre 200 a 250 mcgo/o y la transferrina está saturada hasta cerca del 100o/o.

Algunas consideraciones acerca de la diferencia de la hemocromatosis primaria de la secundaria que es la que nos interesa: La primera es debida a un error innato y hereditario del metabolismo del hierro. Se dá de 4 a 9 veces más frecuentemente en hombres que en mujeres y rara vez se presenta antes de los 40 años, aparentemente porque son necesarios muchos años para acumular el hierro. No se ha establecido un cuadro de herencia mendeliana, pero parece haber un defecto genético en los mecanismos que controlan la absorción de hierro, transmitido en forma recesiva (28). En sí el proceso patogénico es una anomalía de la mucosa intestinal que permite una absorción aumentada de hierro.

La acumulación de hierro en el caso específico de los pacientes de hemodiálisis, se debe a las transfusiones múltiples, ya que cada unidad de células empacadas contiene aproximadamente 200 mg. de hierro, siendo la capacidad orgánica limitada para su excreción.

CARACTERISTICAS CLINICAS.

Estas dependen de la alteración funcional de varios órganos por la *siderosis*. Las más frecuentes son la hiperpigmentación de la piel dependiente del acúmulo de melanina y hemosiderina que se hace patente primero en áreas expuestas al sol. Puede haber hepatomegalia con disfunción hepática y manifestaciones de cirrosis; puede haber esplenomegalia, diabetes, neuropatía, vasculopatía periférica, disminución del pelo corporal, insuficiencia cardíaca, artropatías y afección de la hipófisis y otras glándulas endocrinas.

DIAGNOSTICO:

1. Hallazgos clínicos.
2. Mediciones de hierro sérico, capacidad de transporte del hierro, pruebas de función hepática.
3. Prueba diagnóstica con desferoxamina en pacientes sin fallo renal.
4. Biopsias. La biopsia hepática constituye tradicionalmente el medio diagnóstico, pero han surgido estudios que valoran como alternativas adecuadas las biopsias de Médula ósea, mucosa gástrica y Piel.

Respecto a la biopsia de piel, que es el recurso más seguro en los pacientes de hemodiálisis en quienes está relativamente contraindicada la biopsia hepática por el grave riesgo de hemorragia posterior por la necesidad de anticoagulación o heparinización durante el procedimiento dialítico, Chevrant-Breton y colaboradores (7) publicaron un estudio con 100 pacientes a los cuales les fue hecho previamente el diagnóstico de Hemocromatosis en base a criterios clínicos y de laboratorio. A 50 de ellos les fue practicada biopsia de piel con el objetivo, entre otros, de establecer la utilidad de la misma en el diagnóstico de Hemocromatosis.

De los 50 pacientes mencionados, 27 estaban recibiendo tratamiento con flebotomía y 23 no recibían tratamiento. Entre los resultados presentados, el 98o/o de los sujetos presentaban pigmentación anormal de piel y mucosas. En el 50o/o de estos, la pigmentación era gris metálica; en un 20o/o la coloración era francamente café y en el resto tenía un tono intermedio.

Histológicamente en la biopsia de piel se observó siderosis alrededor de las glándulas sudoríparas ecrinas. Esta localización no fue observada en individuos normales, ya que en éstos los depósitos de hierro son visibles a veces en las glándulas sudoríparas apócrinas.

Esta localización en las glándulas sudoríparas ECRINAS se demostró específica para Hemocromatosis, lo que provee de importancia a la biopsia de piel como recurso de diagnóstico en pacientes de Hemodiálisis.

TRATAMIENTO:

En la Hemocromatosis secundaria de los pacientes de hemodiálisis, no se pueden aplicar los procedimientos de flebotomía, uso de desferoxamina, etc. que son el tratamiento clásico. La anemia que padecen sólo puede ser contrarrestada con transfusiones de células empacadas cuando su estado hemodinámico lo justifica, a sabiendas de que puede representar mayor acúmulo de hierro.

MATERIALES Y METODOS

Objeto a Investigar: Hemocromatosis secundaria como causa de hiperpigmentación en pacientes con fallo renal crónico tratados con hemodiálisis y transfusiones sanguíneas múltiples.

Para esto se estudiarán los pacientes con fallo renal crónico tratados con hemodiálisis en el Hospital General del IGSS, tomando en cuenta ambos sexos y sin límites de edad.

Procedimiento:

1. Revisión de papelería mediante la cual se establecerá la siguiente información:
 - a— Edad y sexo del paciente.
 - b— Tiempo de recibir tratamiento con hemodiálisis.
 - c— Número de hemodiálisis recibidas y frecuencia.
 - d— Número de transfusiones.
 - e— Cambios dermatológicos.
2. Evaluación física para determinar cambios que sugieran hemocromatosis.
3. Toma de muestras de laboratorio:

Para determinar sobrecarga de hierro se usarán las siguientes mediciones:

 - Hierro sérico.
 - Capacidad de fijación de hierro.
 - Cálculo de transferrina y su saturación.

Se medirán Bilirrubinas para evaluar función hepática.
4. Biopsia de piel para determinar depósitos de hierro.
5. Análisis y presentación de resultados.

RECURSOS:

Humanos:

Asesoría de los médicos residentes de medicina interna del IGSS:

- Dr. Mynor Leiva
- Dr. Antonio Peralta

Asesoría de los médicos nefrologos del departamento de hemodiálisis del IGSS:

- Dr. Oscar Córdón
- Dr. Leonel de Gandarias

Asesoría del Dr. Alejandro Saquimux médico patólogo del IGSS.

Revisión del Dr. Rolando Comparini médico jefe de servicio del departamento de medicina del IGSS, y catedrático titular de biología en la universidad de San Carlos de Guatemala.

Pacientes incluidos en el programa de hemodiálisis del IGSS.

Personal de los departamentos de hemodiálisis, laboratorio clínico y patología.

Materiales:

Instalaciones físicas, equipo y materiales necesarios para el estudio, proporcionados por el departamento de hemodiálisis, laboratorio clínico y patología del IGSS.

PRESENTACION DE RESULTADOS

En este estudio se tomaron en cuenta 28 pacientes del programa de hemodiálisis del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS); 24 del sexo masculino y 4 del sexo femenino, 2 pacientes tenían menos de 20 años, 24 tenían entre 21 y 60 años, y 2 tenían más de 60 años de edad.

El 50o/o (14 pacientes) de éstos pacientes tenían menos de 12 meses de tratamiento con riñón artificial, el 40o/o (11 pacientes) entre 12 y 36 meses y únicamente el 10o/o (3 pacientes) más de 3 años.

Como siguiente paso se procedió a clasificarles según grado de pigmentación y características de su aparición para lo que se tomó en cuenta, opiniones del paciente, familiares del mismo, del personal médico y paramédico.

Se clasificaron como hiperpigmentados +(1 cruz), a aquellos pacientes que presentaban hiperpigmentación leve notada únicamente por el personal de la unidad y por el mismo.

Como ++ (2 cruces) a aquellos pacientes con hiperpigmentación moderada notada por familiares y amigos. Y como +++ (3 cruces) a aquellos pacientes intensamente hiperpigmentados apreciable por cualquier persona.

En 9 de los pacientes fue notable el hecho de que la hiperpigmentación se iniciara y fuera más acentuada en la extremidad donde el paciente tenía la fistula arteriovenosa. De los 28 pacientes, 5 de ellos tenían color de la piel normal, 1 de ellos presentó hiperpigmentación +, 10 fueron clasificados como hiperpigmentados ++ y 12 como hiperpigmentados +++. La hiperpigmentación en todos los casos fue generalizada y presente en 23 de los 28 pacientes estudiados (82o/o).

Luego se procedió a efectuar biopsia de piel y tomar las siguientes pruebas de laboratorio: Hemoglobina, hematocrito, número de eritrocitos, clasificación de anemia, hierro sérico,

capacidad de transporte, se calculó transferrina y saturación de la misma, pruebas hepáticas, ácido fólico y vitamina B-12. Los resultados fueron los siguientes: En lo que respecta a biopsia de piel en ninguno de los casos se encontró depósitos de hierro, 25 de los pacientes (89.3o/o) presentaban cambios inespecíficos y en 22 de los casos (78.6o/o) se encontró melanina en macrófagos.

Por otro lado el 100o/o de los pacientes padecían de anemia macrocítica, el 60.72o/o clasificada como normocrómica y el 39.28o/o como hipocrómica. Sólo 3 de estos pacientes tenían hemoglobina arriba de 9 gramos y el promedio fue de 7.6 gramos. El hematocrito se encontró arriba del 30o/o únicamente en 2 pacientes y el promedio fue de 24.33o/o. 25 pacientes contaban con menos de 3 millones de eritrocitos por mm^3 .

El promedio de transfusiones sanguíneas fue de 19 por paciente, el hierro sérico se encontró normal en 13 pacientes, alto en 6 y bajo en 9 casos. La capacidad de transporte estaba normal en 10 pacientes, elevada en 17 y disminuída en un paciente. La transferrina se calculó con la siguiente fórmula: transferrina = $0.8 \times \text{capacidad de transporte} - 43$ y luego se calculó su saturación encontrándose que 13 de los pacientes tenían saturación normal de transferrina, 7 de ellos la tenían disminuída y 8 la tenían elevada. De éstos solamente 4 tenían niveles compatibles con hemocromatosis.

En la gráfica No. 1, en la línea vertical se encuentran los valores de hierro sérico en microgramos por 100 ml. En la línea horizontal se ordenaron los pacientes del número 1 al número 28, siendo el No. 1 el paciente que mayor número de hemodiálisis (694) había recibido, y el No. 28 el paciente que menos número de hemodiálisis recibió (10).

El grado de pigmentación, según clasificación clínica ya descrita, se demuestra graficado obedeciendo el siguiente patrón: normal = o, hiperpigmentación += +, hiperpigmentación ++ = x e hiperpigmentación +++ = *.

Se puede observar que hay correlación entre el número de hemodiálisis y el nivel de hiperpigmentación, pero no la hay con los niveles de hierro sérico obtenidos.

En la gráfica No. 2, en la línea vertical se encuentran los valores de saturación de transferrina sérica (en porcentaje). En la horizontal de nuevo los pacientes del No. 1 (694 hemodiálisis) al 28 (10 hemodiálisis) y el mismo patrón de hiperpigmentación descrito para la gráfica anterior.

Se puede observar que de nuevo hay correlación entre el número de hemodiálisis recibidas y el nivel de hiperpigmentación, pero tampoco en esta gráfica se correlacionan el NO. de hemodiálisis con los niveles de saturación porcentual de transferrina.

En la gráfica No. 3, en la línea vertical se encuentran el número de transfusiones recibidas por cada paciente, de nuevo en la horizontal los pacientes ordenados en la forma antes descrita en las anteriores gráficas, con el mismo patrón de hiperpigmentación.

Se puede observar que existe una correlación clara entre el número de transfusiones hemodiálisis recibidas, de manera que los pacientes con mayor número de hemodiálisis son los que más transfusiones han recibido.

Las pruebas hepáticas fueron anormales en 16 pacientes. El ácido fólico fue normal en 5 pacientes, elevado en 19, y bajo en 4 pacientes. La vitamina B-12 fue normal en 11 pacientes, en 12 elevada y disminuída en 5 casos.

CUADRO No. 1

DISTRIBUCION ETARIA DE PACIENTES EN PROGRAMA DE HEMODIALISIS

EDAD	No. PACIENTES	o/o PACIENTES
0 — 20 años	2	7.14
21 — 40 "	14	50.00
41 — 60 "	10	35.72
61 o mas	2	7.14
Totales	28	100.00

Fuente: Archivos médicos de la Unidad de Hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 2

DISTRIBUCION POR SEXO DE PACIENTES EN PROGRAMA DE HEMODIALISIS

SEXO	No. PACIENTES	o/o PACIENTES
Masculinos	24	85.71
Femeninos	4	14.29
Totales:	28	100.00

Fuente: Expedientes Clínicos de la Unidad de Hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 3

TIEMPO DE RECIBIR TRATAMIENTO CON HEMODIALISIS
(en meses)

TIEMPO	No. PACIENTES	o/o PACIENTES
0-12	14	50.00
13-24	7	25.00
25-36	4	14.28
37-48	1	3.57
49 o mas	2	7.14
Totales	28	100.00

Fuente: Expedientes clínicos de la Unidad de Hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 4

NUMERO DE HEMODIALISIS RECIBIDAS POR PACIENTE

No. HEMODIALISIS	No. PTS.	o/o
1-100	13	46.42
101-200	8	28.57
201-300	2	7.14
301-400	2	7.14
401-500	1	3.57
501-600	1	3.57
más de 601	1	3.57

Fuente: Expedientes clínicos de la unidad de hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 5

**VALORES DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES
EN PROGRAMA DE HEMODIALISIS**

Hemoglobina	No. PACIENTES	o/o PACIENTES
menos de 6Gr.	4	14
6-9 Grs.	21	75
más de 9 Grs.	3	11

Promedio 7.56 gramos por cien ml.

Fuente: Expedientes clínicos de la unidad de hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 6

**VALORES DE HEMATOCRITO EN PACIENTES
EN PROGRAMA DE HEMODIALISIS**

Hematocrito	No. PACIENTES	o/o PACIENTES
Menos de 20o/o	4	14
21 a 30o/o	22	79
31 a 40o/o	2	7

Promedio 24.33o/o

Fuente: Expedientes clínicos de la unidad de hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 7

**NUMERO DE ERITROCITOS EN PACIENTES
DEL PROGRAMA DE HEMODIALISIS DEL IGSS.**

Eritrocitos por mm ³	No. PACIENTES	o/o PACIENTES
1-2 millones	7	25
2-3 millones	19	68
3-4 millones	2	7

Fuente: Expedientes clínicos de la unidad de hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 8

**NIVELES DE HIERRO SERICO DE PACIENTES
EN HEMODIALISIS**

HIERRO SERICO (microg/100 ml.)	No. PACIENTES	o/o PACIENTES
0-75	11	39
75-175	11	39
175-200	3	11
más de 200	3	11
Totales	28	100o/o

Valores normales 75 — 175 microgramos por 100 ml. (1)

Fuente: Expedientes clínicos de la unidad de Hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 9

**SATURACION DE TRANSFERRINA DE PACIENTES
EN HEMODIALISIS**

SATURACION TRANSFERRINA	No. PACIENTES	o/o PACIENTES
menos del 22o/o	7	25
22 — 46 o/o	13	46
46 — 60 o/o	4	14
60 — 100 o/o	4	14
Totales	28	100o/o

Valores normales: 22 — 46o/o (1)

Fuente: Expedientes clínicos de la unidad de hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 10

**NIVELES SERICOS DE VITAMINA B-12
DE PACIENTES EN HEMODIALISIS**

VITAMINA B-12 (picog./ml.)	No. PACIENTES	o/o PACIENTES
menos de 200	5	18
200 — 800	11	39
más de 800	12	43
Totales	28	100

Valores normales: 200 — 800 picogramos/ml. (1)

Fuente: Expedientes clínicos de la unidad de hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 11

**NIVELES SERICOS DE ACIDO FOLICO
DE PACIENTES EN HEMODIALISIS**

ACIDO FOLICO (Nanong./ml.)	No. PACIENTES	o/o PACIENTES
menos de 7	4	14
7 — 16	6	21
16 o más	18	64
Totales	28	100

Valores normales: 7 — 16 nanogramos/ml.

Fuente: Expedientes clínicos de la unidad de hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 12

Bilirubinas	directa		indirecta		totales	
	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
alta	15	53.6	8	28.6	12	42.8
normal	13	46.4	20	71.4	16	57.2

Bilirubinas normales 42.8o/o

Bilirubinas anormales 57.2o/o

Fuente: Expedientes clínicos de la unidad de hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 13

Hallazgo	positivo	negativo
Hiperqueratosis	20	8
Espongiosis de células epidérmicas	21	7
Edema de dermis papilar	20	8
Infiltrado perivascular mononuclear	20	8
Macrofagos con pigmento de melanina	22	6
Coloración para hierro	0	28

Fuente: Expedientes clínicos de la unidad de hemodiálisis del IGSS.

CUADRO No. 12

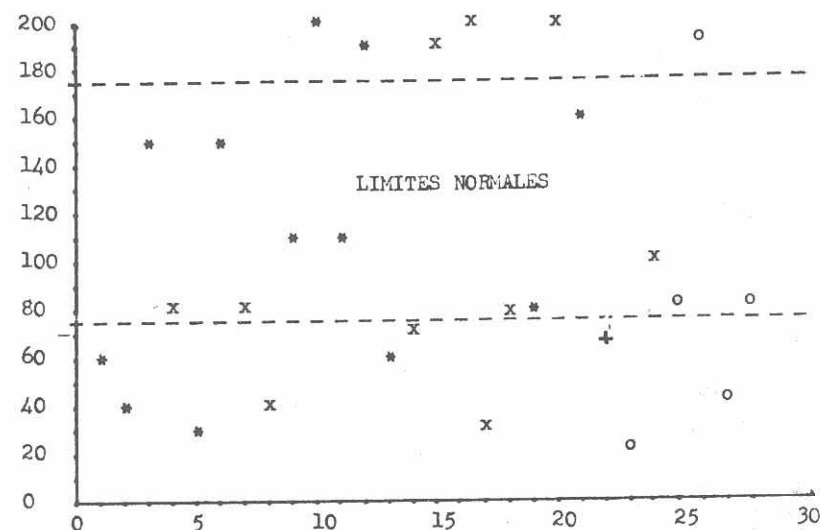
total	ojo	total	ojo
42.8	12	28.6	8
87.2	16	21.4	20

CUADRO No. 13

positivo	negativo
8	20
7	21
8	22
8	23
3	24
28	0

Hierro sérico
microgramos/100 ml.

GRAFICA No. 1

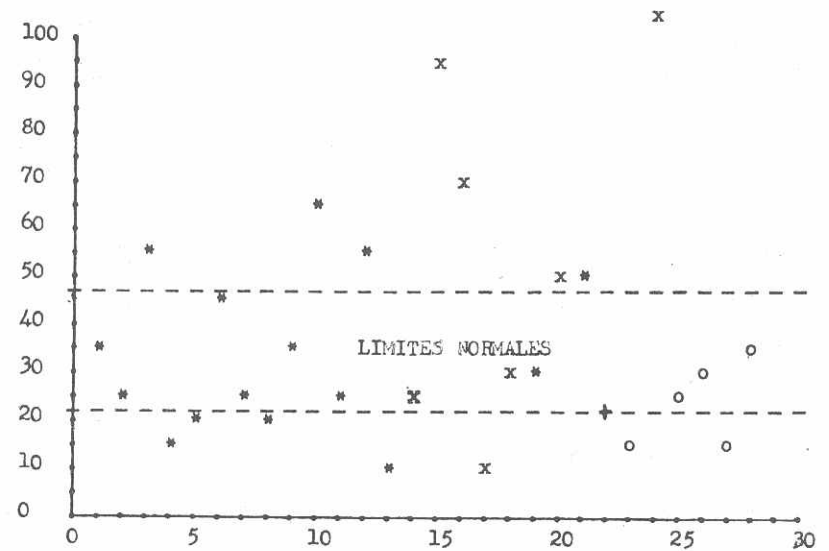


pacientes ordenados según número de hemodiálisis recibidas de mayor a menor número.

fuentes: cuadros 4 y 8.
Valores normales: 75 a 175 microgramos.

GRAFICA No. 2

Saturación de
transferrina (%)



Pacientes ordenados según número de hemodiálisis recibidas de mayor a menor número.

Grado de pigmentación o = normal

* = +

x = ++

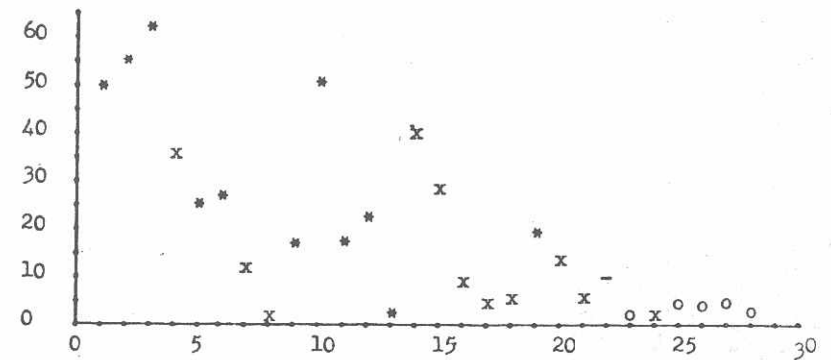
* = +++

Fuente: cuadros 4 y 9.

Valores normales: 22 a 46%.

GRAFICA No. 3

Número de transfusiones recibidas.



Pacientes ordenados según número de hemodialisis recibidas de mayor a menor número.

Grado de pigmentación: o = normal
 ♦ = +
 x = ++
 * = +++

Fuente: expedientes clínicos de la unidad de hemodiálisis del IGSS.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Al analizar el grupo de pacientes en estudio se puede observar que predominantemente son del sexo masculino y que están en edades entre 21 y 60 años (cuadros 1 y 2) ya que son los que con mayor frecuencia pagan el servicio del seguro social. En la literatura consultada describen que la hemocromatosis idiopática es de 4 a 9 veces más frecuente en hombres que en mujeres (1, 24) y se presenta en etapa tardía de la vida; en nuestro estudio estas variables no son tan importantes ya que tratamos de identificar una hemocromatosis secundaria dependiente principalmente del número de transfusiones recibidas por paciente.

Comprobamos que el 100% de los pacientes presentaban anemia macrocítica, el 58% de tipo normocrómico y el 42% hipocrómico (cuadros 4, 5 y 6). La bibliografía que consultamos menciona que la anemia de origen renal es inicialmente normocítica y posteriormente puede cambiar a microcítica (1, 24, 30), sin embargo otro artículo refiere que la deficiencia de ácido fólico en pacientes que reciben hemodiálisis puede ser origen de una anemia macrocítica (17).

Tomando en cuenta lo anterior y aunque los pacientes hemodializados reciben suplementos vitamínicos y de folatos, se decidió investigar niveles séricos de ácido fólico y vitamina B-12 para determinar si una deficiencia de los mismos no era la causa de este tipo de anemia y responsable de la hiperpigmentación de estos pacientes.

Los resultados fueron que únicamente el 14 y el 18% de los pacientes tenían deficiencia de ácido fólico y vitamina B-12 respectivamente, mientras que la hiperpigmentación estuvo presente en el 82% de los pacientes, lo que deja un fuerte número de pacientes hiperpigmentados con ácido fólico y vitamina B-12 normales o elevadas, lo que hace pensar que si bien la deficiencia de estos elementos podría contribuir a la hiperpigmentación anormal de la piel de estos pacientes, no son un factor determinante.

Por otro lado encontramos que el promedio de transfusiones recibidas fue de 19 y que mientras más transfusiones recibían, más hiperpigmentada estaba la piel; sin embargo al analizar resultados de

hierro sérico se pudo observar que únicamente 6 pacientes tenían elevados niveles del mismo (cuadro 8). Similar situación se presentó con el transporte de hierro, transferrina y su saturación; esta última se encontró elevada en únicamente 8 pacientes y de ellos solo 4 tenían niveles compatibles con hemocromatosis.

Los resultados de biopsia de piel parecieron apoyar la tesis de que las sobrecargas tisulares de hierro tenían escasa participación en la patogenia de la hiperpigmentación ya que *en ninguna se demostraron depósitos de hierro en piel por tinción histológica*. 25 pacientes tenían cambios inespecíficos en piel y 22 presentaron aumento de melanina.

Es posible que la sangre que pierden los pacientes en cada hemodiálisis, por lo que queda en las líneas del dializador y por la que es usada para pruebas de laboratorio, provean de alguna protección al paciente contra la sobrecarga acumulativa del metal.

En las gráficas 1 y 2 podemos observar cuando comparamos el tiempo de recibir tratamiento con hemodiálisis con el grado de hiperpigmentación, que existe una relación directamente proporcional, en la cual los pacientes más hiperpigmentados son los que tienen mayor tiempo de estar en el programa; sin embargo no existe correlación entre los niveles de hierro sérico y saturación de transferrina, con el grado de hiperpigmentación observado.

Podemos deducir de los resultados anteriores, que los cambios de coloración que presentan estos pacientes en la piel, no dependen del aumento de los niveles séricos y tisulares de hierro y saturación de transferrina —y por lo tanto del número de transfusiones recibidas— si no más bien de factores que se relacionan con el número de hemodiálisis recibidas, de los cuales podemos mencionar la deficiencia (carencial o funcional) de vitamina B-12 y ácido fólico, este último dializable por lo que se puede perder en el procedimiento (4, 17); también es posible una porfiria cutánea tardía, la cual se ha relacionado frecuentemente con el procedimiento de hemodiálisis cuando este se ha recibido crónicamente (11, 13, 22, 31); factores que alteren la función hepática o de índole nutricional, así como también la posible influencia de contaminantes (metales) en el baño de agua de diálisis. (4).

Existen varias posibilidades diagnósticas a las que se podría atribuir esta hiperpigmentación, todas las cuales caen fuera del propósito y recursos de este trabajo pero que ameritan un estudio detallado y por aparte.

En resumen, consideramos que las transfusiones sanguíneas en estos pacientes no fueron la causa primaria de la hiperpigmentación, excepto en 4 pacientes cuyos niveles de hierro sérico y saturación de transferrina, fueron bastante elevados. En estos casos aunque no se pudo comprobar por biopsia de piel, se podría concluir que se estuviera desarrollando una hemocromatosis, que podría ser secundaria a transfusiones sanguíneas repetidas, daño hepático, predisposición genética y la posibilidad de una porfiria cutánea tardía.

CONCLUSIONES

1. El hierro sérico elevado aunque puede ser un factor coadyuvante en la patogénesis de la hiperpigmentación de los pacientes en hemodiálisis, no es determinante ya que se encuentra elevado únicamente en el 22o/o de los pacientes, mientras la hiperpigmentación se encuentra presente en el 85o/o, es decir hay un 63o/o de pacientes hiperpigmentados con hierro sérico normal o bajo.
2. La saturación de transferrina tiene limitada importancia en la patogénesis de la hiperpigmentación de los pacientes en hemodiálisis, ya que únicamente está elevada en el 28o/o de los pacientes, existiendo un 85o/o de pacientes hiperpigmentados.
3. No se encuentra relación evidente entre los niveles de vitamina B-12 y ácido fólico con el grado de hiperpigmentación.
4. Existe una relación directamente proporcional entre el tiempo de recibir hemodiálisis y el grado de hiperpigmentación, de tal manera que los pacientes más hiperpigmentados son los que más tiempo tienen de recibir hemodiálisis y los que no presentan hiperpigmentación son los recién ingresados al programa.
5. No se pudo comprobar el valor de la biopsia de piel como medio diagnóstico en el estudio de la hemocromatosis.

RECOMENDACIONES

1. Que a los pacientes que presentaron niveles de hierro sérico y saturación de transferrina compatibles con hemocromatosis, se les haga un seguimiento cuidadoso en espera de otros signos que evidencien la enfermedad.
2. Que se estudie cuando la disponibilidad de recursos lo permita, la porfiria cutánea tardía, la correlación entre hiperpigmentación por hemocromatosis e histocompatibilidad (HLA), e hiperpigmentación y daño hepático, ya que son hemodiálisisados crónicamente y existen bases para pensar que algunos de estos pacientes pudieran presentar estos problemas.
3. Que se estudien específicamente los cambios cualitativos y cuantitativos de la vitamina B-12 y ácido fólico en pacientes bajo tratamiento con hemodiálisis y su repercusión en la hematología y cambios de coloración en la piel.
4. Que se evalúe detenidamente si la biopsia de piel es funcional como medio diagnóstico para determinar hemocromatosis, ya que a diferencia de la biopsia hepática es un procedimiento sencillo y que no implica riesgo para los pacientes.
5. Que se consideren también trabajos de investigación acerca de anomalías del metabolismo hormonal encargado de la melanogénesis provocada por hemodiálisis y la posible influencia de contaminantes (metales) en el agua del baño de diálisis.

RESUMEN

La inquietud de realizar este trabajo surgió por la necesidad de investigar la etiología de los cambios dermatológicos que se presentaban en los pacientes que están en el programa de hemodiálisis del IGSS y de contar con experiencias propias en ese campo tan poco conocido en nuestro medio. La disposición de recursos y el hecho de que estos pacientes recibieran transfusiones tan frecuentes, encaminaron nuestro estudio a investigar hemocromatosis, empleando datos de laboratorio y biopsia de piel. Esta última aunque la mayoría de autores la califican de menor importancia como recurso diagnóstico, fue empleada por la imposibilidad de usar la biopsia hepática en pacientes que regularmente están anticoagulados además de ser anémicos y con diversos grados de deterioro nutricional.

Contamos como base para el empleo de la biopsia de piel diversas referencias que se hacen en la literatura que consultamos, especialmente una investigación realizada por Chevrant-Breton (4) de la cual concluyeron que la referida biopsia es útil para investigar hemocromatosis.

Los resultados de nuestro estudio fueron que únicamente 4 de los 28 pacientes tenían niveles de hierro sérico y saturación de transferrina compatibles con hemocromatosis. Aunque no fue confirmado ningún caso por biopsia de piel, creemos que estos 4 casos si correspondieron a hemocromatosis que podría ser debida a diversos factores principalmente a repetidas transfusiones sanguíneas. La predisposición genética, enfermedad hepática, la porfiria cutánea tardía y otras consideramos que son posibilidades etiológicas de los cambios dermatológicos, sin embargo deben ocupar investigaciones propias, además recomendamos una investigación específica sobre la biopsia de piel como medio diagnóstico para hemocromatosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Beeson, P.B. y W. McDermonntt. Hemocromatosis. *En su: Tratado de medicina interna de Cecil-Loeb*. 14.ed. México, Interamericana, 1978. t.1 (pp. 1744-1746)
2. Blume, K.G. *et al.* Continuous intravenous deferoxamine infusion. *JAMA* 1978 May 19; 239(30):2149-2151
3. Brobeck, J.R. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. México, Panamericana, 1983. 1560p. (pp. 290)
4. Comty, C.M. y A.J. Collins. Dialytic therapy in the management of chronic renal failure. *Med Clin North Am* 1984 Mar; 68(2):299-421
5. Cooperberg, A.A. *et al.* Diagnostic value of bone marrow iron deposits in idiopathic hemochromatosis. *Arch Intern Med* 1977 Jun; 137(6):748-751
6. Crosby, W.A. *et al.* Hemochromatosis and hemolytic disease. *Arch Intern Med* 1980 Jul; 140(7):894-895
7. Chevrant-Breton H. *et al.* Cutaneous manifestations of idiopathic hemochromatosis. *Arch Dermatol* 1977 Feb; 113(2):161-165
8. Feller, E.R. *et al.* Idiopathic hemochromatosis. *N Engl J Med* 1977 Jun 23; 296(25):1422-1426
9. Garabed, E. Side effects of hemodialysis. *N Engl J Med* 1984 Oct 4; 311(14):915-917
10. Greipp, P.R. Hyperpigmentation syndromes. *Arch Interna Med* 1978 Mar; 138(3):356-357
11. Grossman, M.E. y M.B. Poh-Fitzpatrick. Porphyria cutanea tarda. *Med Clin North Am* 1980 Sep; 64(5):822-823
12. Guyton, A.C. *Tratado de fisiología médica*. 5.ed. México, Interamericana, 1978. 1159-. (pp. 60-63)
13. Harlan, S.L. *et al.* Porphyria cutanea tarda and chronic renal failure. *Mayo Clin Proc* 1983 Jul; 58(7):467-471

14. Harper, H.A. *et al.* *Manual de química fisiológica*. 7.ed. México, Manual Moderno, 1978. 775p. (201-218)
15. Hou, S.H. *et al.* Hospital acquired renal insufficiency. *Am J Med* 1983 Feb; 74(2):243-248
16. Iyer, R. *et al.* Hypogonadism in idiopathic hemochromatosis. *Arch Interna Med* 1981 Mar; 141(4):517-518
17. Lewy, P.R. *et al.* Insuficiencia renal crónica. *Clin Pediatr North Am* 1976 Nov; 60(11):837-849
18. M'Seffor, A. *et al.* Artropathy as the major clinical indicator of occult iron storage disease. *JAMA* 1977 Oct 24; 238(17):1825-1828
19. Nestler J.E. Hemochromatosis and pruritus. *Annals Intern Med* 1983 Jun; 98(6):1026
20. Nienhuis A.W. Safety of intensive chelation therapy. *N Engl J Med* 1977 Jan 13; 297(2):114
21. Olerud J.E. *et al.* Presumptive nickel dermatitis from hemodialysis. *Arch Dermatol* 1984 Aug; 120(8):1066-1068
22. Poh Fitzpatrick M.B. *et al.* Porphyria cutanea tarda associated with chronic renal disease and hemodialysis. *Arch Dermatol* 1980 Feb; 116(2):191-195
23. Propper R.D. *et al.* reassessment of use of desferrioxamine in iron overload. *N Engl J Med* 1976 Jun 24; 294(26):1421-1423
24. Robbins S.L. *Patología estructural y funcional*. México, Interamericana, 1976. 1516p. (pp. 273-277)
25. Schafer A.I. *et al.* Acquired iron overload. *N Engl J Med* 1981 Feb 5; 304(6):318-324

26. Schafer A.I. *et al.* Clinical consequences of transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981 Feb 5; 304(6):325
27. Sigvard O.K. *et al.* Preclinical hemochromatosis in a population on a high iron fortified diet. *JAMA* 1978 May 12; 239(19):1999-2000
28. Simon M. *et al.* Idiopathic hemochromatosis. *N Engl J Med* 1977 Nov 10; 297(19):1017-1021
29. Singh N. *et al.* Reversible cerebello cerebral disorder in primary hemochromatosis. *Arch Neurol* 1977 Feb; 34(2):123
30. Sodeman W.A. y W.A. Sodeman. *Fisiopatología clínica*. 5.ed. México, Interamericana, 1981. 952p. (pp. 535-53)
31. Thiers B.H. The porphyrias. *J Am Acad Dermatol* 1981 Nov; 5(5):621-625
32. Wands J.R. *et al.* Normal serum ferritin concentrations in precirrhotic hemochromatosis. *N Engl J Med* 1976 Feb 5; 294(6):302-306

Bo
Esquivel

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
— UNIDAD DE DOCUMENTACION

CONFORME:

Dr.

ASESOR,

Dr. Alfonso A. Ariza Ariza
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 2888

Dr. Gregorio Antonio Peraza Barrientos
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 4877

SATISFECHO:

Dr.

REVISOR.

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Méndez Cambará
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U.S.A.C.C.
GUATEMALA

Guatemala, 18 de octubre de 1985